



Revue Francophone des Laboratoires



**Volume 2017, Issue
490, Pages 3-82
Mars 2017**

 LEMONDEDESPHARMACIENS

 [LEMONDEDESPHARMACIENS](https://www.facebook.com/LEMONDEDESPHARMACIENS)

 [#LemondedesPharm](https://twitter.com/LemondedesPharm)

Elsevier Masson SAS
Société par actions simplifiées
à associé unique
au capital de 47 275 384 €
RCS Nanterre B 542 037 031
65, rue Camille-Desmoulins
92130 Issy-les-Moulineaux



Tél./Fax : 01 71 16... + les 4 chiffres
de votre correspondant
<http://www.elsevier-masson.fr>

PRÉSIDENT ET DIRECTEUR DE LA PUBLICATION :
Daniel Rodriguez

**DIRECTRICE DES REVUES PROFESSIONNELLES,
RÉDACTRICE EN CHEF :**
Yasmina Ouharzoune
y.ouharzoune@elsevier.com

CONSULTANT SCIENTIFIQUE DE LA RÉDACTION :
Claude Naudin
clinaudin@numericable.fr

COLLABORATEURS DE LA RÉDACTION :
Revue de presse :
Joël Gozlan, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès,
Vincent Maréchal, Michel Segondy
Actualités — Santé publique — Veille juridique :
Jean-Marie Manus

FAX-RÉDACTION : 01 71 16 51 59

MARKETING – RESPONSABLE DE MARCHÉ :
Sonia Tadjdet (58 60)
s.tadjdet@elsevier.com

PUBLICITÉ – RESPONSABLE DE PUBLICITÉ :
Nicolas Zarjevski (51 38)
Mobile: 06 14 68 51 26
n.zarjevski@elsevier.com

SERVICE ABONNEMENTS :

Tél. : 01 71 16 55 99 – Fax : 01 71 16 55 77
<http://www.em-consulte.com/infos>

PAO : humancom
2 bd Général de Gaulle, 92120 Montrouge
IMPRESSION :
Lescure Théol, 27 Douains.

Copyright © 2017 — Elsevier Masson SAS — Tous droits réservés. Cette publication et son contenu sont protégés par le copyright de Elsevier Masson SAS, et les dispositions suivantes s'appliquent à son utilisation : Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances est obligatoire pour toutes les autres photocopies, y compris les copies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente et toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre Français d'Exploitation du Droit de la Copie (20, rue des Grands-Augustins, F - 75006 Paris). Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières, ou établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution. L'autorisation de l'éditeur est requise pour tous autres travaux dérivés, y compris les compilations et les traductions. L'autorisation de l'éditeur est requise pour saisir de façon électronique tout élément contenu dans la présente publication, y compris tout ou partie d'un article. Prière de prendre contact avec l'éditeur à son adresse indiquée ci-dessus. À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, saisie dans un système de sauvegarde, ou transmise sous quelque forme que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable et écrite de l'éditeur. La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Dépôt légal : à parution

Couverture
© SPL BSIP

Index des annonceurs
Elsevier Masson
Eurobio
Sebina
Stago

4 - 7 - 22
15
2^e de couv
4^e de couv

édito

La médecine c'est aussi du bon sens

Des événements ont frappé les observateurs de la santé qui lui reprochent parfois son hypermédicalisation.

- C'est d'abord le triste décès d'un nouveau-né après administration à la pipette, semble-t-il, de vitamine D projetée directement vers l'arrière-gorge. Ceci à un âge où l'enfant n'a comme réflexe pour s'alimenter que la succion du lait au sein ou au biberon, et en cas de soif celle de l'eau donnée au biberon. Il a fallu plusieurs jours pour que des pédiatres tentent l'explication de la pipette, entre-temps les médias criaient haro sur la vitamine D suspecte de toxicité... alors qu'elle est donnée aux nouveau-nés depuis des décennies pour leur santé osseuse future.

En fait autrefois on utilisait la pipette doseuse, et avant le compte-gouttes (qui mérite bien un nom), pour ajouter la vitamine D liquide dans un biberon de lait ou d'eau. Aucun média, ni *spécialiste* n'a rappelé ce geste de bon sens que parents et grands-parents ont pratiqué, ni qu'aucun média n'a suggéré aux parents inquiets du XXI^e siècle prêts à renoncer à la vitamine D !

- Avec l'irruption d'une grippe A annoncée comme redoutable, les médias ont relaté un terrible événement : le décès de plusieurs pensionnaires d'une maison de retraite touchés par l'épidémie, certains vaccinés, semble-t-il, d'autres ne l'étant pas ou l'ayant refusé.

Les plus anciens d'entre nous se souviennent des conseils de gériatres au siècle dernier : il faut vacciner les *très très vieux* plus fragiles dès l'arrivée du vaccin de saison et ne pas hésiter à les revacciner à l'entrée de l'hiver : un *rappel* du vaccin peut se justifier comme d'autres rappels, pour re-stimuler l'immunité - nécessité ressortant d'études montrant une moindre réactivité immunitaire.

Vu l'antivaccinalisme chronique, le ministère s'est contenté de spots télévisés sur l'usage des mouchoirs à jeter et le lavage des mains - pas un mot sur le vaccin, tandis que des chefs de services hospitaliers appelaient les soignants à se vacciner, reconnaissant que dans certains services ils ne sont que 15 à 20 % à le faire... alors qu'ils peuvent être contaminants et *contaminables* !

Quant au décès de sujets vaccinés, qui donc a expliqué que la formule du vaccin de saison est déterminée par l'OMS en fonction des virus majoritairement circulants, que ce ne sont pas 3 virus A et B qui circulent, mais beaucoup d'autres... qui ne sont pas dans le vaccin, d'où risque. Qui ? Personne... D'où cette suspicion envers le/les vaccin(s).

RFL

Conseil scientifique

PRÉSIDENT : Paul LAFARGUE (Paris).

BUREAU : Bruno BAUDIN (Paris), Dominique CHABASSE (Angers), Alain CHEVAILLER (Angers), Éric GARNOTEL (Marseille), Michèle IMBERT (Créteil), Marie-Laure JOLY-GUILLOU (Angers), Marc MAYNADIÉ (Dijon), Michel SEGONDY (Montpellier).

COMITÉ :

MEMBRES FRANÇAIS : Frédéric BARBUT (Paris), Patrice BOURÉE (Le Kremlin-Bicêtre), Claude GUIGUEN (Rennes), Paul HOFMAN (Nice), François JEHL (Strasbourg), Saïd KAMEL (Amiens), Marie-Nathalie KOLOPP-SARDA (Lyon), Jean-Jacques LATAILLADE (Clamart), Jean-Philippe LAVIGNE (Nîmes), Jérôme LE GOFF (Paris), Michèle MALET (Caen), Vincent MARÉCHAL (Paris), Denis MASSIGNON (Lyon), Thierry MOLINA (Paris), Valérie UGO (Angers).

MEMBRES ÉTRANGERS : Smail BELAZZOUG (Algérie), Ahcène DEMBRI (Algérie), Hicham OUAZZANI (Maroc), Lassaad SARRAI (Tunisie), Abderrahim TAZI (Maroc).

MEMBRES HONORAIRES : Marie-Hélène BESSIÈRES (Toulouse), René CHERMETTE (Maisons-Alfort), Jean-Louis KOECK (Bordeaux), Anne-Marie MANEL (Champagne-au-Mont-d'Or), Jean-Claude NICOLAS (Chatou/Princeton, USA), Martine TIROUCHE †, Michel VAUBOURDOLLE (Paris).

SEP et Copaxone® en Europe : traiter la femme enceinte ?

Par l'intermédiaire de l'agence d'information internationale **Business Wire**, le laboratoire pharmaceutique **Teva Pharmaceutical Industries** a annoncé début décembre avoir reçu un avis positif pour retirer dans l'Union européenne la contre-indication en cas de grossesse de **Copaxone®** injectable (acétate de glatiramer), son traitement de la sclérose en plaques (SEP).

Les traitements à visée neurologique sont sous surveillance (cf. l'affaire de la Depakine®), notamment quand existe un possible risque tératogène. Pour Teva, le retrait de cette contre-indication fait suite à un rapport positif d'évaluation de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* britannique (MHRA), et accepté par tous les États membres et affiliés ayant participé à la procédure. L'obtention des approbations nationales État par État sera réalisée dans un futur proche. Copaxone® est indiqué dans la forme cyclique de la SEP.

Le retrait de la contre-indication se fonde sur un examen prospectif exhaustif des cas de grossesses avec un résultat connu marqué par une exposition confirmée à Copaxone®. Une analyse a également

été fournie comparant les données de la base de pharmacovigilance sur l'acétate de glatiramer de Teva, colligeant plus de 8 000 grossesses sur une période de plus de 20 ans.

Comme le précise Teva, la notice de Copaxone® comporte désormais l'information suivante : « Les études sur les animaux n'ont pas montré de toxicité reproductive (section 5.3). Les données actuelles sur les femmes enceintes n'indiquent aucune toxicité malformative ou fœto/néonatale de Copaxone®. À ce jour, aucune donnée épidémiologique significative n'est disponible. Par mesure de prudence, il est préférable d'éviter l'utilisation Copaxone® durant la grossesse, à moins que les avantages pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus ».

En effet, bien que les traitements de la SEP ne soient généralement pas recommandés pendant la grossesse, les avantages pour une patiente lourdement symptomatique peuvent l'emporter sur le risque. Désormais les prescripteurs disposent d'informations pour prendre des décisions thérapeutiques chez la femme enceinte ou envisageant une grossesse, estime le laboratoire. Celui-ci estime avoir présenté aux autorités réglementaires des données soulignant le profil reconnu d'innocuité, d'efficacité et de tolérance de Copaxone®.



On constate une plus forte prévalence de la SEP chez les femmes en âge de procréer, souligne Teva, et son traitement est généralement interrompu en cas de grossesse ou de projet de grossesse. Toutefois, chez les femmes enceintes atteintes de formes graves ou très actives de SEP, les avantages du traitement peuvent l'emporter sur le risque tératogène supposé. La décision en revient au médecin traitant.

Copaxone® injectable est indiqué dans les formes cycliques (rémittentes) de la SEP et est approuvé dans plus de 50 pays : USA, Russie, Canada, Mexique, Australie, Israël et dans tous les pays européens. ■

J.-M. M.

Source : Laboratoires Teva.

Informations :

www.CopaxonePrescribingInformation.com

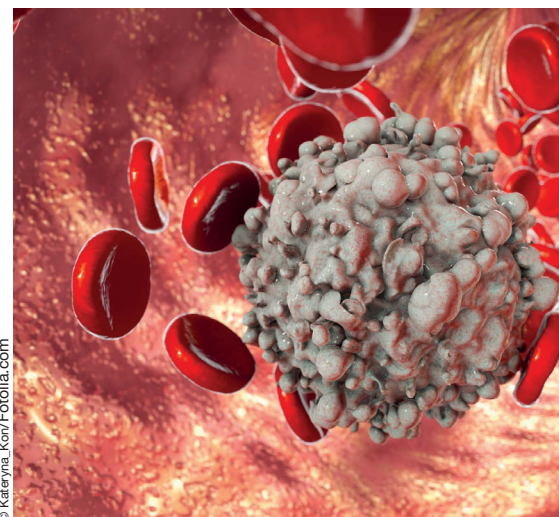
Leucémies : globule rouge armé, vecteur de Graspa®

Erytech, biopharma française développant des traitements pour les leucémies aiguës et autres en oncologie, a présenté au congrès de la Société américaine d'hématologie (ASH) à San Diego les données préliminaires, *prometteuses*, sur son produit-candidat, l'éryaspase, dit aussi ERY-ASP ou Graspa®.

Ces données concernaient le mécanisme d'action étudié au Centre anticancéreux MD Anderson de l'Université du Texas (Dr Philip Lorenzi, *Proteomics and Metabolomics Core Facility*, et coll.), résumant les résultats d'une étude préclinique montrant que l'éryaspase, une L-asparaginase encapsulée dans des globules rouges, exerce deux actions différentes sur ses cibles principales, l'asparagine et la glutamine, comparée à l'asparaginase

native non encapsulée, explique Erytech. La présentation, sous forme de poster, avait pour titre *Red Blood Cell-Encapsulation of L-Asparaginase Favorably Modulates Target Selectivity and Pharmacodynamics*, démontrant effectivement la supériorité de la forme encapsulée.

Pour le Dr Iman El-Hariry, directrice médicale d'Erytech, Graspa® pourrait être une nouvelle option thérapeutique anticancéreuse, l'étude préclinique texane



démontrant son mécanisme d'action et le rôle important de la membrane du globule rouge dans l'activité enzymatique de la L-ASP encapsulée sur l'asparagine et la glutamine. Ces données confirment de précédents résultats et l'amélioration de l'index thérapeutique de Graspas[®] en conditions cliniques.

L'éryaspase est l'encapsulation d'une enzyme, la L-asparaginase, dans les globules rouges de donneurs. La L-asparaginase détruit dans le plasma l'asparagine, un acide aminé essentiel à la survie et à la prolifération des cellules cancéreuses. Erytech produit l'éryaspase sur son site de production certifié GMP (*good manufacturing practices*/bonnes pratiques de fabrication) à Lyon, et sur un site à Philadelphie (USA). Erytech dispose de partenariats de

licence et de distribution de Graspas[®] en Europe pour leucémie aiguë lymphoïde (LAL) et leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec Orphan Europe (groupe Recordati) et en Israël pour la LAL avec Teva, sous le nom Graspas[®].

Créée à Lyon en 2004, Erytech développe des thérapies innovantes pour des formes rares de cancers et des maladies orphelines. Sa plateforme ERYCAPS utilise une technologie d'encapsulation de médicaments dans les globules rouges. Il a développé un portefeuille de candidats-produits, pour les *cancers du sang*, telles LAL et LAM, «*en privant les tumeurs des nutriments nécessaires à leur survie*» (*sic*), et poursuit les démarches d'homologation européenne pour mise sur le marché de Graspas[®], après avoir montré efficacité et

tolérance dans une étude clinique européenne de phase 2-3 chez l'enfant et l'adulte en rechute d'une LAL ou ayant une LAL réfractaire.

Erytech mène aux USA une étude de phase 1 avec l'éryaspase chez l'adulte nouvellement diagnostiqué d'une LAL, et en Europe une étude clinique de phase 2 évaluant Graspas[®] en première ligne pour les *seniors* atteints de LAM, chaque traitement associé à la chimiothérapie. Pour Erytech l'éryaspase peut concerner les tumeurs solides : une étude de phase 2 est en cours dans le cancer du pancréas. ■

J.-M. M.

Source: Erytech. www.erytech.com

L'école peut-elle sauver les vaccinations ?

Dans le contexte actuel de contestation des vaccinations – que le ministère de la Santé ne semble pas pressé de maîtriser – une information émanant de sources pédiatriques américaines ouvre une perspective intéressante concernant l'observance vaccinale chez les enfants.

Le constat est que les établissements scolaires qui exigent les vaccinations courantes comme condition à l'admission des enfants enregistrent des taux de vaccination les plus élevés, y compris en ce qui concerne le vaccin anti-HPV. Les établissements recommandent ainsi les vaccins tétanos, diphtérie, coqueluche et méningite. Pour les vaccinologues cette exigence des établissements scolaires pourrait avoir une forte influence sur la décision des familles de vacciner leurs enfants...

Les taux de vaccinations contre tétanos, diphtérie, coqueluche et méningite tendent à s'élever davantage en fonction de l'obligation légale d'être immunisé pour entrer à l'école, souligne le Dr Jane Swedler (médecine de l'adolescent, Winthrop-University Hospital, Mineola, New York), et remarque que le taux de vaccination contre les HPV est plus élevé dans les États où l'obligation est imposée pour l'entrée à l'école, comme pour les autres vaccins exigibles. Cette spécialiste a participé à une étude



dirigée par le Dr Jennifer Moss (*University of North Carolina*, Chapel Hill).

L'étude (parue dans *Pediatrics* du 8 novembre) a suivi 100 000 adolescents dans tous les USA pendant 5 ans. Dans les États instituant l'obligation vaccinale, le taux de vaccination tétanos, diphtérie, coqueluche et méningite était de 22 à 24 % plus élevé que dans les établissements sans obligation. On y constate aussi une augmentation du taux de vaccination HPV. En 2015, 47 États imposaient l'obligation pour tétanos, diphtérie, coqueluche, 25 États pour méningite et 3 pour HPV.

Les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) recommandent la vaccination tétanos, diphtérie, coqueluche, méningite, ainsi que la vaccination HPV à 11-12 ans. Cette dernière souffre d'un

taux bas d'observance, dans la mesure où les médecins ont moins tendance à la prescrire que les autres vaccins courants... parfois sous l'influence des parents qui craignent un accès trop précoce de leurs ados à la sexualité!

Sur le plan de la politique de santé, les vaccinologues estiment que le gouvernement fédéral devrait rendre plus difficile l'attribution de l'exemption vaccinale que font jouer trop souvent les parents, qui ne devraient pas à pouvoir *choisir* de ne pas faire vacciner leurs enfants, sauf pour raison médicale validée. Les vaccins sont sûrs et efficaces, des maladies sévères peuvent survenir si parents et enfants ne sont pas vaccinés. La santé d'un pays en dépend. ■

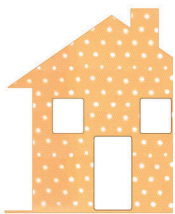
J.-M. M.

BRÈVES

Hospitalisation à domicile: oui mais

Question du député Guy Delcourt au ministère de la Santé sur la prise en charge après chirurgie ambulatoire, un des points-clés de la nouvelle politique sanitaire :

son bénéfice n'est plus à démontrer, satisfaction du patient, prise en charge sécurisée, possibilité de regagner le domicile le jour même. Pour l'hôpital c'est l'opportunité d'améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge et l'amélioration des conditions de travail avec optimisation de l'usage des plateaux techniques. Son développement est un enjeu majeur de l'évolution de l'offre de soins, en termes d'amélioration de la qualité et de la sécurité des prises en charge et d'économies attendues par réduction des taux d'hospitalisation complète en chirurgie. Néanmoins, elle constitue un risque pour les patients les plus fragilisés, tels les sujets âgés, notamment concernant le protocole de sortie et les soins post-opératoires. Le parlementaire demande comment le gouvernement envisage le renforcement complémentaire et nécessaire de l'hospitalisation à domicile, notamment en ce qui concerne les publics les plus fragiles.



© Unilever/Fotolia.com

Allergologie, spécialité médicale

Le JO du 29/12/2016 a publié un arrêté du 26/12/2016 déterminant pour la période 2016-2020 le nombre d'internes en médecine à former par spécialité.

Par arrêté en date du 26 décembre 2016 du ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la recherche et de la Santé, le nombre d'internes à former pour la période 2016-2017 est déterminé sur la base des spécialités listées par l'arrêté du 22 septembre modifié fixant la liste et la réglementation des diplômes d'études spécialisées de médecine : *médecine interne/maladies infectieuses et tropicales* y est remplacé par *médecine interne et immunologie clinique/maladies infectieuses et tropicales/allergologie*. Le nombre d'internes à former par spécialité et par subdivision pour 2017-2018 est déterminé sur la base de l'arrêté du 13 novembre 2015 fixant la liste des diplômes d'études spécialisées de médecine tel que modifié par le présent arrêté. Le nombre d'internes à former par spécialité pour 2018-2020 est déterminé au plus tard en décembre 2017. La Société française d'allergologie (www.lesallergies.fr) se réjouit de cette avancée.



© SACF prof/Fotolia.com

Diabète en France: pétition contre les discriminations à l'embauche

Aux USA, l'Association américaine du diabète (ADA) a lancé une pétition auprès du public et du corps médical pour faire baisser les prix prohibitifs des insulines, empêchant des diabétiques de se traiter correctement. Dans ce domaine une autre pétition est lancée en France par les associations de patients: *Je fais un vœu.fr*

Quel est ce vœux? Réponse: choisir le métier de mes rêves avec mon diabète... À l'injustice de la vie qu'ils subissent, nous ne voulons plus que soient ajoutées des injustices sociétales, disent Association des jeunes diabétiques (AJD) et Fédération française des diabétiques (FFD, anciennement AFD: Association française des diabétiques), nous ne voulons plus que ceux qui ont un diabète puissent risquer de subir des discriminations du fait de leur maladie.

Objectif: faire évoluer une législation de santé au travail obsolète, rétrograde, semblant peu informée des prises en charge modernes des diabètes (type 1 et type 2) et qui barre encore l'accès à nombre de professions, même à des patients parfaitement équilibrés, ayant écarté/maîtrisé le risque de complications utilisées comme prétextes pour recaler les candidats à tels métier ou carrière...

Bref, disent AJD et FFD¹ aux Français, nous vous interpellons, au nom des 4 millions de diabétiques et des millions de personnes de leur entourage, et nous faisons un vœu pour tous ceux qui ont un diabète: qu'ils puissent choisir le métier de leurs rêves.

Quid des textes réglementaires devenus obsolètes?

Ils ne sont plus adaptés aux réalités des métiers et aux moyens actuels de prise en charge du diabète (nouveaux traitements, progrès de l'autosurveillance glycémique...) permettant de « rester en bonne santé ». Il est inacceptable que la réglementation, les représentations erronées et la méconnaissance de la maladie constituent des freins à la formation et à la vie professionnelles et des obstacles à l'épanouissement social des diabétiques.



© panji/Fotolia.com

AJD et FFD font des propositions qu'ils aimeraient que les candidats à la présidentielle... inscrivent à leur programme!

- Actualiser de façon urgente la réglementation inutilement discriminante, notamment pour la police, le corps des ingénieurs et le personnel navigant commercial.
- Imposer un nouveau cadre d'évaluation transformant le format restrictif *a priori* actuel en accès à toutes les professions avec une évaluation au cas par cas, notamment pour les personnes ayant un diabète insulino-dépendant;
- Créer un groupe interministériel qui réévalue au moins une fois par an, au regard des évolutions technologiques et médicalementeuses, la liste des professions interdites aux personnes diabétiques;

On trouvera sur le site des associations des témoignages... éclairants qui feront peut-être se dissiper cette opacité de textes que certains jugent... obscurantistes. ■■

J.-M. M.

1. AJD: www.ajd-diabete.fr.
FFD: www.federationdesdiabetiques.org

Maladie cœliaque : partenariat pour traitement ciblé

Passer du traitement empirique qu'est l'éviction stricte de l'alimentation courante des aliments contenant du gluten à un traitement oral ciblant ce composé des céréales, c'est le but de recherches encore rares pour la maladie cœliaque, complication de l'intolérance immunitaire au gluten. Le régime d'éviction du gluten est difficile à respecter.

Un des leaders de l'industrie pharmaceutique, le japonais Takeda (Osaka), a signé un partenariat avec la biopharma américaine PVP Biologics (Seattle) pour développer KumaMax®, enzyme conçue pour lyser les molécules immunoréactives du gluten au niveau gastrique [avant son passage dans le grêle].

En essais précliniques [étapes avant l'essai chez l'humain], KumaMax® a confirmé sa capacité à décomposer le gluten, ce qui augure bien d'un futur traitement oral à partir de cette enzyme proposée par PVP et issue de l'*Institute for Protein Design* de l'Université de Washington, elle n'est produite exclusivement sous licence que par PVP. KumaMax® est une enzyme recombinante, activée par l'acidité gastrique, elle a une spécificité élevée pour les éléments du gluten déclenchant la réaction auto-immune responsable de la maladie cœliaque. Destiné aux patients cœliaques qui tentent de respecter un régime sans gluten mais à risque d'ingérer du gluten par accident,

KumaMax® est capable de décomposer les éléments immunoréactifs du gluten avant leur passage dans le grêle, afin de réduire la réponse immune, les lésions intestinales et les symptômes cœliaques. La maladie cœliaque, complication de l'intolérance au gluten, peut être générée par l'ingestion même minime de gluten, avec le risque de lésions de l'intestin grêle à risque : responsables de malabsorption, de carences nutritionnelles, de malnutrition - et chez l'enfant de retard de croissance staturo-pondérale [NDLR].

Selon le Dr Tadataka Yamada, président de PVP Biologics, « dans les expérimentations précliniques, KumaMax® a prouvé sa capacité à décomposer le gluten avec une efficacité qui indique son potentiel en tant que traitement oral ciblant une maladie qui affecte la vie de millions de personnes » : on estime la prévalence mondiale de la maladie cœliaque à 1/100. C'est une des pathologies dont les besoins ne sont pas satisfaits (*unmet needs*), selon le vocabulaire OMS.

PVP assure développement et essais cliniques, que Takeda finance à hauteur de 35 millions de dollars, ce qui lui donne la priorité pour l'acquisition de la molécule à l'issue des essais. ■■

J.-M. M.

Source : www.pvpbio.com www.takeda.com
Lien : <https://celiac.org/celiac-disease/understanding-celiac-disease-2/what-is-celiac-disease/>



BRÈVES

Hémophilie : un traitement per os ?

Dans l'*International Journal of Pharmaceutics* une équipe de l'Université du Texas à Austin (Sarena Horava et coll.) évoque la possibilité pour les hémophiles de se passer un jour des *douloureuses injections* de produits anti-hémophiliques grâce à un traitement oral, plus simple et moins cher. Ce type de traitement en est au tout début de son développement à Austin pour un type d'hémophilie, la forme B, et pour l'instant on ne sait pas s'il pourra faire l'objet d'essais cliniques. Sous forme de gélules, ce candidat-traitement apporte la protéine procoagulante, le facteur IX, manquant ou déficient chez les hémophiles B. La forme gélule, expliquent les scientifiques texans, permet au principe actif de transiter par l'estomac sans être détruit par l'acidité gastrique. En pénétrant dans l'intestin grêle, la gélule se dissout et peut délivrer le principe actif. Pour les auteurs ce type de traitement devrait surtout bénéficier aux patients des pays en développement, dont l'espérance de vie est très inférieure à celle des patients des pays développés du fait des difficultés d'accès aux traitements actuels.



© Chlorophylle / Fotolia.com

Faux médicaments : une lutte internationale

Les trois académies (médecine, pharmacie, vétérinaire) et les trois Ordres (médecins, pharmaciens, vétérinaires) demandent à la France de ratifier la Convention MEDICRIME du Conseil de l'Europe contre



© Waldbach / Fotolia.com

le trafic de faux médicaments et produits pharmaceutiques qui touche les pays en développement et les pays développés, aussi bien médicaments *princeps* ou génériques, en prenant l'aspect de *vrais médicaments*, difficiles à identifier par le public et par les professionnels. La vente sur Internet a *internationalisé le risque*. En Europe, près de la moitié des médicaments vendus sur Internet en dehors des sites légaux seraient des faux. Premier instrument juridique de lutte contre la contrefaçon, MEDICRIME est la seule réponse internationale en l'absence de législation internationale. La Convention introduit des sanctions pénales mais également des mesures de prévention/protection des victimes, tout pays non membre du Conseil de l'Europe peut la rejoindre. Ouverte à la signature en octobre 2011, elle ne compte encore que 15 signataires. En France le Sénat l'a adoptée, elle est *en instance d'adoption* par l'Assemblée nationale.

Vaccin anti-Ebola : des résultats salués par l'OMS

À la veille de Noël, l'OMS a attiré l'attention dans un communiqué sur les résultats (publiés le 23 décembre dans *The Lancet*) de rVSV-ZEBOV, premier vaccin anti-Ebola expérimental doté d'un effet hautement protecteur contre le virus, dans un essai réalisé en Guinée. Ces résultats confirment les résultats préliminaires publiés en 2015.

L'essai de rVSV-ZEBOV a concerné 11 841 personnes, dont des enfants à partir de 6 ans, au cours de l'année 2015. Chez les 5 837 sujets vaccinés, aucun cas de maladie à virus Ebola (MVE) n'a été enregistré dans les dix jours ou au-delà après l'immunisation, alors que chez les sujets-contrôles 23 cas ont été notifiés. L'essai était dirigé par l'OMS (Dr Marie-Paule Kieny, sous-directeur général de l'OMS pour les systèmes de santé et l'innovation), le ministère guinéen de la Santé, Médecins sans frontières et l'Institut norvégien de santé publique, et autres partenaires internationaux.

Le vaccin final a été développé par Merck, Sharpe & Dohme (MSD). Le rVSV-EBOV a été initialement mis au point par l'Agence de santé publique du Canada, qui a cédé sa licence à NewLink Genetics, avant son acquisition par MSD.

Le mode d'action du vaccin repose sur le remplacement d'un gène d'un virus bénin, le VSV, virus de la stomatite vésiculaire, par un gène codant une protéine de surface du virus Ebola, éliminant ainsi le risque que constituerait un virus Ebola tué ou

atténué, technique courante aujourd'hui en vaccinologie. Des essais préliminaires ont montré sa capacité protectrice sur l'animal, et l'absence de risque et sa bonne immunogénicité chez l'humain.

Cette « percée thérapeutique » (*break-through*), selon le label FDA, a reçu le statut PRIME de l'Agence européenne des médicaments (EMA, Londres), ce qui devrait accélérer l'examen réglementaire de son dossier, selon l'OMS. Le dossier devrait être présenté à la fin de cette année aux autorités sanitaires des pays souhaitant l'acquiescer. Ainsi, 40 ans après la première apparition de cette maladie tropicale émergente (1976, Zaïre), on approche(r) des moyens de maîtrise de cette maladie redoutable, lourdement létale, qui a frappé l'Afrique à plusieurs reprises au cours des décennies passées, la plus récente flambée s'étant produite de 2013 à 2016 en Afrique de l'Ouest, responsable de plus de 11 300 décès. Comme dit l'OMS : elle a fait ressortir la nécessité d'un vaccin, avec le soutien de la communauté médicale internationale, venue au chevet des 3 pays touchés : Guinée, Liberia et Sierra Leone.



© lenetsnikolai/Fotolia.com

Des études complémentaires sont en cours pour fournir davantage de données sur l'innocuité du vaccin pour les enfants et les populations vulnérables tels les sujets VIH-positifs. Dans le cas d'une récurrence de MVE avant approbation réglementaire du vaccin, un protocole d'usage compassionnel est prévu pour permettre l'accès des populations au rVSV-EBOV. ■■

J.-M. M.

Source : OMS



© JPC-PROD/Fotolia.com

Mars, mois du dépistage du CCR

L'Institut national du cancer (INCa) reprend sa campagne annuelle *Mars Bleu* de sensibilisation au risque du cancer colorectal (CCR) et à l'incitation au dépistage à partir du 1^{er} mars. Un des arguments de cette campagne rappelle que ce cancer reste le second cancer humain le plus meurtrier alors que détecté à temps il guérit dans 9 cas sur 10.

Ciblant à la fois le grand public et les professionnels de santé, l'INCa souhaite rappeler les enjeux liés au cancer colorectal et s'engage en 2017 à publier les chiffres de participation au dépistage post-campagne.

Comme lors des années précédentes, la campagne rappelle que c'est l'un des cancers plus meurtriers, responsable de plus de 18 000 décès par an, pour sensibiliser plus particulièrement les Français(es) dès 50 à 60 ans à l'importance de ce dépistage tous les 2 ans. Pour sa campagne, l'INCa reprend la donnée épidémiologique – qu'on peut juger plus ou moins motivante – sur le constat que le CCR est particulièrement meurtrier... alors que le dépistage peut permettre de réduire sensiblement le nombre de décès. Il est diagnostiqué chaque année chez 43 000 patients, 2^e cancer le plus meurtrier et 3^e cancer en fréquence.

Autre rappel essentiel : le développement du CCR est lent, longtemps

asymptomatique, et sa prévalence augmente avec l'avance en âge : en France, 95 % des cas apparaissent après 50 ans.

Test Hemoccult d'abord, aujourd'hui test immunitaire, lu dans des LBM spécialisés, c'est un geste simple qui peut sauver la vie, dit l'INCa. Le dépistage est conseillé tous les 2 ans à 17 millions de femmes et d'hommes âgés de 50 à 74 ans, incités à consulter leur généraliste traitant, qui remet le test à ses patients.

Le dépistage biennal détecte le CCR au stade précoce ou... à un stade raisonnablement curable. De ce fait, ras-

sure l'INCa, les traitements sont moins lourds, avec moins d'effets indésirables et plus de chances de guérison. Le dépistage peut aussi repérer un polype dont l'exérèse évitera qu'il évolue en tumeur maligne. À l'inverse, lors d'une prise en charge au stade avancé, les traitements et les séquelles sont plus lourds et peuvent impacter la qualité de vie. Le dépistage permet d'infléchir l'incidence de la mortalité et celle du CCR.

Le test immunitaire de détection de sang dans les selles (disponible depuis 2 ans)¹, simple, rapide et efficace, est réalisé à domicile [comme l'était l'He-moccult].

Conseils de l'INCa : consultez un médecin [sans faire le test] si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de polype, de cancer ou de maladie du côlon ; si vous avez des douleurs abdominales ou des troubles digestifs inhabituels et persistants, ou en cas de présence de sang dans les selles. ■■

J.-M. M.

Source : INCa. www.institutcancer.fr

1. Mode d'emploi :

<http://www.e-cancer.fr>

Maladie de Charcot-Marie-Tooth : l'essai thérapeutique se poursuit

La biopharma française Pharnext a annoncé que le comité de surveillance¹ de l'essai international de phase 3 PLEO-CMT de son traitement-candidat de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A) a recommandé sa poursuite, sur la base des données de sécurité du PXT3003 chez les 100 premiers patients traités durant au moins 3 mois de traitement.

PLEO-CMT (PLEO pour pléomédicament, CMT pour Charcot-Marie-Tooth) a débuté en décembre 2015, avec 323 patients fin 2016 ayant une CMT1A légère à modérée en Europe et aux USA, répartis en 3 groupes, un placebo et 2 soumis à 2 posologies de PXT3003 pendant 15 mois.

Pharnext a développé PXT3003, association orale baclofène/naltrexone/sorbitol, sur sa plateforme Pléothérapie®.

Pour le Pr Daniel Cohen, co-fondateur et DG de Pharnext, l'essai pourrait marquer un tournant décisif dans les efforts pour proposer un traitement de la CMT1A. Les thérapeutiques actuelles sont très limitées et surtout palliatives, indique-t-il [à ce jour la prise en charge consiste en soins de support : orthèses, attelles, kinésithérapie, ergothérapie, voire chirurgie]. Dans l'essai de phase 2, le Pléomédicament® PXT3003 a montré innocuité, bonne tolérance, amélioration fonction-

nelle des patients. Sur la base des données de tolérance retenues par le comité de surveillance, Pharnext a l'espoir « d'apporter un traitement tant attendu aux patients atteints de cette maladie invalidante ».

Le critère principal d'efficacité sera la variation du score fonctionnel ONLS à 12 et 15 mois pour mesurer l'amélioration sous PXT3003.

La CMT regroupe des neuropathies périphériques chroniques, héréditaires et progressives. La CMT1A, la plus fréquente, est une maladie rare [au moins 125 000 cas connus en Europe et aux USA]. La mutation génétique à son origine est une duplication du gène PMP 22 codant un constituant protéique de la gaine de myéline des nerfs périphériques, dont la surexpression provoque la dégradation de la myéline, d'où perte de conduction nerveuse. L'atrophie musculaire progressive des membres entraîne la perte de la marche et de l'équilibre. Certains patients sont astreints au fauteuil roulant (5 % des cas). Ils peuvent également souffrir de troubles sensoriels de légers à modérés. Les premiers symptômes apparaissent à l'adolescence et progressent au cours de la vie.

Pharnext a développé les Pléomédicaments®, combinaisons synergiques à



faible dose de médicaments repositionnés, qui ont pour avantage efficacité et innocuité validées. ■■

J.-M. M.

Source : www.pharnext.com/fr

1. Comité de surveillance des données de sécurité, experts indépendants en clinique, biostatistiques et méthodologie des études, sélectionnés pour apporter des recommandations à partir de l'analyse régulière des données cliniques.

BRÈVES

Assemblée nationale: arthrose, remboursements à risque

Le député Éric Alauzet met en garde le ministère de la Santé contre les remboursements sous prétexte de *service médical rendu insuffisant*, considérant que ces médicaments ne sont pas assez efficaces pour être pris en charge par la Sécurité sociale. Ces remboursements peuvent conduire à des alternatives moins adaptées aux patients, plus dangereuses, allant même parfois à l'encontre des recommandations des instances sanitaires et également plus coûteuses pour la collectivité mais... remboursées. Ce pourrait être le cas avec le remboursement des *anti-arthrosiques d'action lente* auxquels pourraient être substitués des antalgiques plus ou moins puissants et non dénués d'effets secondaires et de risques (paracétamol, dérivés morphiniques, corticothérapie...). De même pour les médicaments susceptibles d'agir sur les phénomènes grippaux pour lesquels des antibiotiques seront prescrits au lieu d'antiseptiques désormais remboursés, d'anxiolytiques, d'antidépresseurs ou d'hypnotiques en lieu et place de sédatifs plus légers. Pourra-t-on maintenir le remboursement des *anti-arthrosiques d'action lente*?

L'effet contraceptif de la peur Zika

Selon une étude brésilienne parue *on line* le 22 décembre dans le *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, plus de la moitié des femmes en âge de maternité ont repoussé leur projet de grossesse en raison de l'épidémie à virus Zika, qui a entraîné la naissance de 1 845 enfants porteurs (microcéphalie, retard de croissance cérébrale). L'étude a été publiée par Debora Diniz et coll. (Université de Brasília), qui a recueilli les témoignages de plus de 2 000 femmes de 18 à 39 ans. Constat : 56 % de ces femmes ont évité ou essayé d'éviter d'être enceintes à cause de Zika, et 16 % n'ont pas envisagé d'être enceintes. Ainsi moins de 30 % des femmes n'ont pas pris de mesures contraceptives. Pour les auteurs ces résultats livrent un premier constat de l'influence de Zika sur les intentions de grossesse des femmes au Brésil. Ils suggèrent que « *le gouvernement devrait placer les préoccupations de santé reproductive au centre de ses réponses [à la situation épidémique], y compris revoir sa criminalisation permanente de l'avortement* » [que peut justifier une grossesse chez une femme infectée-NDLR].

Régénérer les cellules à insuline : la piste GABA

Rendre à nouveau fonctionnelles les cellules bêta-pancréatiques des diabétiques de type 1 est un objectif majeur de recherche : les traitements ne peuvent pas toujours écarter les complications du diabète.

Une équipe INSERM, sous la direction de Patrick Collombat (Directeur de recherche, U 1091 Institut de biologie Valrose, INSERM/CNRS/Université de Nice-Sophia Antipolis) montre, à partir d'études sur la souris, que le neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) peut induire la régénération des cellules insulinogènes, possible chez l'humain. Une étude¹ parue dans *Cell*, un espoir dans le diabète de type 1 ?

Elle avait précédemment montré la possibilité de *recréer* des cellules bêta fonctionnelles en modifiant génétiquement les autres cellules pancréatiques, les cellules alpha sécrétrices de glucagon, ceci en recourant à l'*activation forcée* du gène Pax4 présent sur les cellules alpha. Les cellules alpha étaient régénérées en continu, converties en cellules bêta, augmentant massivement le *pool* de celles-ci. Pour espérer un jour transposer cette découverte à l'Homme encore fallait-il trouver une molécule permettant d'induire cette modification génétique, car « *il n'était pas possible d'agir [dans le futur ?] de cette manière sur le patrimoine génétique d'un être humain* », dit P. Collombat. Ce nouveau travail indique que cet effet pourrait être induit sans modification génétique, via le GABA, un neurotransmetteur issu de l'organisme mais aussi disponible sous forme de... complément alimentaire. Sur la souris on observe que le GABA

induit la régénération contrôlée en continu des cellules alpha du pancréas et leur transformation en cellules sécrétant l'insuline. Les cellules ainsi générées sont fonctionnelles et peuvent soigner à plusieurs reprises un diabète induit chimiquement sur la souris.

Chez l'humain, sur des îlots de Langerhans (un *pool* pancréatique groupant de cellules alpha et beta), les chercheurs ont observé qu'après 14 jours de culture en présence de GABA, le nombre de cellules alpha productrices de glucagon diminue de 37 % au profit d'une augmentation de 24 % de cellules productrices d'insuline. En transplantant l'équivalent de 500 îlots de Langerhans humains sur la souris, les mêmes résultats sont apparus en supplémentant en GABA l'alimentation quotidienne des animaux pendant un mois. Des résultats prometteurs quant à l'efficacité probable de cette solution pour l'Homme - des essais thérapeutiques devraient prochainement permettre de déterminer si le GABA peut effectivement aider des patients porteurs de diabète de type 1. ■■

J.-M. M.

Source: INSERM. collombat@unice.fr

1. Long-term GABA administration induces alpha-cell-mediated beta-like cell neogenesis. *Cell*, 1/12/2016.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.002>



© BillionPhotos.com/Fotolia.com

L'appétence pour le sel génétiquement codée

Une équipe de l'Université du Kentucky (Jennifer Smith et coll.) a exploré l'appétence excessive (*craving*) au sel, celui qui relève les plats. Cette appétence a un support génétique.

Les porteurs du gène de la *dent salée* (*salt tooth*) seraient enclins à dépasser du double au moins la limite quotidienne de sel conseillée par l'*American Heart Association* (AHA), selon l'étude présentée aux sessions scientifiques de l'AHA à La Nouvelle Orléans.

L'équipe du Kentucky a porté son attention sur le gène TAS2R38 : ses variants expliqueraient l'attraction pour ou une perception plus forte de la saveur salée/amère.

Selon le génotype de TAS2R38 un sujet aura une appétence plus aiguisée qu'un porteur d'un autre génotype, expliquent les chercheurs. Ainsi on a déjà montré

que les porteurs de certains variants génétiques de TAS2R38 ont plus tendance à éviter de consommer certains aliments de saveur salée/amère, même si on les dits *bons pour le cœur*!

J. Smith et coll. ont vérifié si ce gène peut inciter à utiliser plus de sel dans l'alimentation. Sachant que la surconsommation de sel augmente la pression artérielle et le risque d'accidents circulatoires, l'équipe a étudié le contenu de l'alimentation de 407 sujets du Kentucky ruraux porteurs de facteurs de risque de cardiopathie ; parallèlement ont été effectués des tests pour identifier les porteurs de variants génétiques censés augmenter l'appétence pour la saveur amère/salée.

Constat : les sujets ayant une appétence plus aiguisée pour cette saveur sont près de deux fois moins observants des recommandations officielles : ne pas dépasser 2,3 g/j de sel.

Comment agiraient les variants génétiques poussant à la surconsommation ? Soit ils intensifient la perception agréable du salé, incitant à préférer les mets très salés, soit le sel est utilisé pour masquer la perception plus amère de certains mets.

On en revient à proposer des saveurs alternatives pour remplacer le sel et relever le goût des aliments, ce que proposent des campagnes de prévention depuis des décennies, apparemment sans succès. Pour J. Smith et coll., il faut chercher toutes sortes d'assaisonnements et d'épices à la place du sel pour atténuer l'amertume ou relever certains aliments...

L'Homme consomme trop de sel, l'analyse de l'excrétion urinaire a montré une excrétion moyenne de 3,6 g/j, or l'AHA conseille de ne pas dépasser 2,3 g/j à tout âge. Alors : gène ou non, réduire le sel est bon pour vous... ■

J.-M. M.

Source : AHA, via HealthDay News



Détection & Quantification des virus hépatiques HEV et HDV par RT-PCR



**eurobioplex
HEV**
DÉPISTAGE DES 4 GÉNOTYPES

- Issus de la R&D Eurobio
- Résultat en 1h30, prise d'essai réduite de 5µl, contrôles inclus
- Gamme de quantification incluse
- EurobioPlex HDV¹ évalué par le CNR associé² des Hépatites



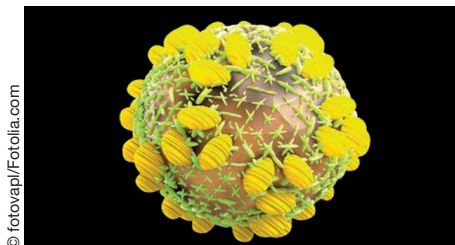
**eurobioplex
HDV¹**
DÉPISTAGE DES 8 GÉNOTYPES

Eurobio est spécialiste du dépistage de l'Hépatite E en France

- Sérologie IgM/IgG Wantai
- EurobioPlex HEV

1. Kit en cours de marquage CE
2. Hôpital Avicenne (AP-HP)

La HAS pour un élargissement du traitement de l'hépatite C



© fotovapl/Fotolia.com

Dans un avis du 22 décembre, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'élargissement du traitement de l'hépatite à virus C (HVC) et en définit les conditions à des patients qui, d'un point de vue clinique et histologique, n'y accédaient pas encore.

Alors qu'une majorité de patients porteurs d'une VHC chronique sévère ou modérée accède déjà aux antiviraux d'action directe (AAD), le Collège de la HAS recommande que cette possibilité soit à présent offerte aux patients ayant une fibrose hépatique asymptomatique de stade F0 (zéro) ou F1. Le clinicien doit informer le patient pour instaurer le traitement sur la base d'une décision commune, assurer le suivi de la

tolérance et de l'efficacité du traitement. La HAS suggère aussi la baisse du coût des médicaments... et une révision de la stratégie de dépistage de l'HVC. Tous points intéressants.

- **Traiter les sujets les moins atteints** (F0 ou F1 asymptomatiques) vise à ralentir l'évolution de la fibrose, à prévenir ses complications, à éviter les manifestations extra-hépatiques et à limiter la transmission du virus et contribuer à la qualité de vie... même si traiter au stade infraclinique peut exposer à des effets indésirables et au risque de résistance, selon l'HAS.
- **Assurer l'information et la décision éclairée du patient avant d'instaurer ce traitement.** Quelle information ? Caractère lentement évolutif de la maladie à ce stade, traitements disponibles et leurs conséquences, nouveaux médicaments permettant un traitement plus court.
- **Établir le suivi thérapeutique des patients asymptomatiques traités au stade F0 ou F1.** Compte tenu des données disponibles sur ce stade, la HAS recommande un suivi bioclinique pour évaluer en condition réelle les modalités d'instauration,

l'activité, la tolérance et l'impact du traitement sur la morbi-mortalité, d'évaluer son risque à long terme et la capacité de retraitement en cas de résistance.

- **Encadrer le prix du traitement pour garantir son efficacité identique et son gain en qualité de vie.** Élargir le remboursement de ce traitement aux stades précoces génère un surcoût... qu'on maîtrisera par une baisse des prix pour conforter les mêmes résultats que ceux dont bénéficient les patients traités aux stades avancés, résume l'HAS ! Il faudra disposer de données, dont qualité de vie, pour réévaluer l'efficacité du traitement au stade F0 ou F1.
- **Réviser la stratégie de dépistage de l'HVC :** le Collège de la HAS y voit la possibilité de réduire la prévalence de l'HVC, car la stratégie actuelle de dépistage dans des populations à risque est insuffisante et laisse persister une épidémie cachée de l'infection : 50 % des porteurs du virus s'ignoraient tels ! ■■

J.-M. M.

Source : www.has-sante.fr

Prélèvement pré-glycémie : au creux de la main

Genteel, une biotech de Midland (Texas), qui se consacre notamment à faciliter la vie des diabétiques, a annoncé l'agrément de la FDA de son nouveau modèle de lancette pour prélèvement sanguin en vue de l'automesure de glycémie : sa lancette «sympa» (*gentle lancing device*) permet de récupérer une grande quantité de sang à partir d'un site différent des sites habituellement utilisés

Cette lancette palmaire est le résultat de 10 ans de recherche pour développer un dispositif médical de prélèvement qui épargne les extrémités digitales, mises en permanence à l'épreuve lors de multiples prélèvements quotidiens. Le système vient aussi d'être déposé, il est couvert par 6 brevets américains et 25 brevets internationaux : on n'est jamais assez prudent... Selon son inventeur, le Dr Christopher Jacobs, le dispositif estampillé Genteel

propose une nouvelle approche en vue d'aider les patients à tester leur taux de glucose en sécurité et confort à partir de plusieurs sites corporels appropriés – et non pas seulement les doigts – absolument sans désagrément. Spécialiste en système de glycémie conçu pour les enfants diabétiques, Genteel a pensé à leurs parents pour permettre un prélèvement... sans troubler leur sommeil (*sic*). On demande à voir...

Selon les données cliniques disponibles, la paume de la main permet le même accès au flux sanguin que les doigts et peut donc constituer un site alternatif aux bouts des doigts, qui sont régulièrement sollicités. Un «soulagement» est ainsi accordé aux doigts (*give fingers a break*) douloureux et calleux.

L'autre avantage du prélèvement palmaire est qu'il ne nécessite pas de compression de la peau pour faire sourdre le sang, ce qui augmente la douleur, l'hypersensibilité et crée des lésions du site sollicité – reproche qu'on peut formuler envers

d'autres systèmes proposant des sites alternatifs, selon Genteel. Le système Genteel permet d'aspirer une goutte de sang à la surface de la peau sans effort, le site choisi pouvant être plusieurs fois sollicité au cours de la journée sans effraction de la peau.

Pour l'inventeur du système de prélèvement palmaire, une vraie révolution technologique (*sic*), la possibilité de tester sa glycémie plus souvent dans une journée peut favoriser une baisse de l'HbA1c et un meilleur vécu et la gestion du diabète. En particulier, un dispositif utilisé sans appréhension incite à se tester plus régulièrement et favorise une meilleure observance de la prise en charge globale du diabète. ■■

J.-M. M.

Source : www.genteel.com



©Genteel

LIVRES

La vérité sur la maladie de Lyme

Infections cachées, vies brisées, vers une nouvelle médecine, résume l'éditeur. La maladie de Lyme, cette étrange infection déclenchée par une piqûre de tique, peut provoquer dermatoses, arthrites et jusqu'à des atteintes neurologiques. Pourquoi les

patients sont-ils souvent abandonnés à leur souffrance ? Pourquoi ne traite-t-on pas plus efficacement cette maladie alors que des solutions thérapeutiques existent ? Le Pr Christian Perronne, médecin et chercheur de renom, le premier à avoir sensibilisé les pouvoirs publics, raconte dans ce livre de manière claire et précise tout ce qu'on sait

aujourd'hui de cette maladie et comment la guérir. Il répond également aux multiples interrogations de ceux, de plus en plus nombreux, qui sont concernés par cette affection.

Ce livre nous aide aussi à mieux comprendre et à savoir soigner cet ensemble de mala-

dies mal connues dues à des infections cachées, comme la maladie de Lyme. La vérité sur l'histoire de la maladie de Lyme et des infections cachées expliquée par le plus grand spécialiste de ces maladies : Christian Perronne est chef de service en infectiologie à l'Hôpital universitaire Raymond-Poincaré de Garches, rattaché à la Faculté de médecine Paris-Île-de-France-Ouest. Il a été président de plusieurs instances médicales et scientifiques, notamment du Collège des professeurs de maladies infectieuses et tropicales. Il a été vice-président d'un groupe d'experts sur la vaccination à l'OMS. Comme l'écrit l'hebdomadaire « L'Obs » (5/1/2017), qui signale la sortie de ce livre, « c'est le premier – et quasiment le seul – scientifique français à avoir sonné l'alarme sur la maladie de Lyme ». En juillet 2016, il a lancé dans le même journal, avec 100 médecins, à l'attention du ministère de la Santé, un signal d'alarme... qui a incité celui-ci à présenter d'urgence un plan anti-Lyme. On attend la suite ! ■■

Christian Perronne - 304 p.
Éditions Odile Jacob - www.odilejacob.fr

Pr Christian Perronne

La Vérité sur la maladie de Lyme



Le Charme discret de l'intestin

Tout sur cet organe mal aimé

Ce livre a été un best-seller en Allemagne, pays d'origine de son auteur, jeune médecin de Francfort, et a connu un net succès en France. Succès surprise, *Le Charme discret de l'intestin* (*Darm mit Charm* en allemand), il s'est vendu à plus d'un million d'exemplaires en Allemagne et sera publié dans une trentaine de pays. Au fil des pages de son ouvrage, ce jeune auteur plaide avec humour pour cet organe qu'on a tendance à négliger, voire à maltraiter, dit-elle. Après une visite guidée au sein de notre système digestif, elle présente, toujours de façon claire et captivante, les résultats des toutes dernières recherches sur le rôle que tient ce « 2^e cerveau » (*sic*) pour le bien-être de l'être humain. C'est avec des arguments scientifiques qu'elle nous invite à changer de comportement alimentaire, à éviter certains médicaments ainsi qu'à appliquer quelques règles très concrètes en faveur d'une digestion réussie. Passionnée de gastro-entérologie, motivée par sa guérison d'une grave maladie de peau

grâce à un changement radical d'alimentation, elle consulte les études les plus récentes sur le sujet. Lauréate de deux bourses importantes, elle élargit son champ de recherches et gagne à trois reprises le premier prix de la Nuit des Sciences, sorte de session slam pour les sciences, pendant laquelle les jeunes chercheurs allemands expliquent à leur public les résultats de leurs recherches. La sœur de l'auteur, diplômée en graphisme, a largement participé à son succès grâce à ses illustrations décalées. ■■

Giulia Enders, illustrations de Jill Enders. Traduction : Isabelle Liber. 352 p. Éditions Actes Sud
www.actes-sud.fr



AGENDA

mai-octobre 2017

European congress of endocrinology
20-23 mai 2017

Munich

www.es-hormones.org/meetings

European society of human genetics
27-30 mai 2017

Copenhague

www.eshg.org

Sessions scientifiques de l'American Diabetes Association (ADA)

9-13 juin 2017

San Diego

www.diabetes.org/meetings

EuroMedLab/IFCC-EFLM (biochimie & médecine de laboratoire)

11-15 juin 2017

Athènes

www.athens2017.org

International conference on prevention & infection control/ICPIC

20-23 juin 2017

Genève

www.ICPIC.com

IAS 2017 Conference on HIV science
23-26 juillet 2017

Paris

www.IAS2017.org

COPD & Lung cancer/BPCO et cancer du poumon

28-29 juillet 2017

Perth (Australie)

www.thelancetsummit.com

European Bone & Joint Infection society/EBJIS

7-9 septembre 2017

Nantes

www.infectiologie.com/fr/ebjis

Congrès international d'endocrinologie pédiatrique

14-17 septembre 2017

Washington

<http://internationalmeeting2017.org>

IFCC WorldLab Durban Multi-omics and laboratory medicine

22-25 octobre 2017

Durban (Afrique du Sud)

www.durban2017.org



Vaccination rougeole : progrès mondial, défis locaux

Sous ce titre, un éditorial du *Lancet* (non signé, ce qui correspond à un consensus collectif) évoque la situation contrastée de la couverture vaccinale contre la rougeole dans le monde. Le point de départ de cette réflexion est la publication, le 10 novembre dernier, de *Progress toward regional measles worldwide, 2000-2015*, un rapport conjoint de l'UNICEF (Fonds des Nations Unies pour l'enfance), de l'OMS, de l'Alliance mondiale pour l'initiative vaccinale (GAVI) et des CDC (Centers for disease control and prevention). En bref, ce rapport résume les progrès accomplis ces quinze dernières années pour atteindre l'objectif fixé en 2000 par les Nations Unies dans son programme Millenium Goal 4 : réduire la mortalité infantile par rougeole (*measles*) via des mesures telle l'élimination de la maladie dans 4 des 6 régions OMS.

Déjà les programmes vaccinaux en cours ont sauvé quelque 20 millions de vies au cours des quinze années écoulées... mais on compte encore dans le monde 360 décès d'enfants par rougeole chaque jour. Des flambées de la maladie apparaissent en continu : elle est particulièrement prévalente dans des régions comme Égypte, Sud-Soudan, Éthiopie, où la couverture géographique dont pourrait bénéficier chaque enfant reste une difficulté, d'autant que les systèmes de surveillance sont « faibles » (*sic*) – pour ne pas dire défaillants...

Mais, remarque l'éditorialiste, il y a eu des résurgences ces deux dernières années en Allemagne et en Mongolie qui ont touché des sujets âgés – car les jeunes enfants ne constituent pas le seul groupe de population vulnérable. Néanmoins, les décès ont régressé de 79 % durant la période considérée, de 651 000 à 134 200, certes, mais il reste des « trous » dans le programme de l'ONU – aussi bien que le risque représenté par les mouvements

Face aux antivaccinalistes, un soutien mondial et régional, politique et pratique, est nécessaire pour faire avancer la couverture vaccinale.

antivaccinalistes – et tout cela ne laisse pas de place au relâchement des efforts de tous.

Le mouvement antivaccinaliste est particulièrement actif aux USA, remarque le *Lancet*. Les opposants avancent que les vaccins sont aussi dangereux que les maladies contre lesquelles ils ont été développés – et le journal ajoute : c'est étrange, le Président Trump (investi le 20 janvier) semble soutenir leur cause – alors qu'il devrait déclarer la confiance dans les vaccinations comme une des

priorités de son gouvernement. D'autant qu'en 2016, la Pan American Health Organization (PAHO), affiliée à l'OMS, a rapporté que la Région des Amériques est la première et la seule région du monde *measles-free*... mais l'année 2016 a été marquée par des flambées de rougeole dans 16 États des USA – la plupart touchant des sujets non vaccinés.

Néanmoins, en dépit du fait que le programme de vaccinations n'ait pas été conforme au calendrier prévoyant l'élimination de la rougeole dans 4 des six régions OMS, il y a eu des progrès considérables. Mais tant qu'il aura des « trous » (*gaps*) dans la couverture vaccinale, l'éradication totale de la rougeole reste illusoire. *Un soutien mondial et régional, politique et pratique, est nécessaire pour faire avancer les progrès déjà obtenus à ce jour*, conclut le *Lancet*.

NDLR – Ces réflexions de nos confrères britanniques soulèvent un écho en France, pays où, comme aux USA, les mouvements antivaccinalistes ont l'oreille favorable des médias, et où les développeurs de vaccins et les vaccinologues et infectiologues attendent des pouvoirs publics – et du ministère de la Santé, étrangement silencieux – un soutien politique (de santé) et pratique (communication) et qu'ils les écoutent plutôt que les sirènes alarmistes – d'où il découle qu'aujourd'hui les trous dans la couverture vaccinale sont dus au fait que nombre de vaccins ne sont plus obligatoires mais seulement recommandés. ■■

Diagnostic parfois difficile pour les bébés Zika

Les nouveau-nés exposés au virus Zika durant la grossesse de leur mère peuvent sembler « normaux » à la naissance mais montrer ultérieurement les signes redoutables de la microcéphalie et autre anomalies cérébrales, rapporte une récente parution du bulletin hebdomadaire (MMWR) des Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

L'article cite le cas de 13 enfants brésiliens exposés au virus Zika durant la gestation et qui montraient un périmètre crânien appa-

remment normal à la naissance mais chez lesquels, ultérieurement, on a remarqué un ralentissement du développement crânien. Par la suite, chez onze de ces enfants a été posé un diagnostic de microcéphalie. L'exposition in utero au virus Zika n'entraîne pas seulement une microcéphalie mais aussi un retard de croissance du cerveau et des complications neurologiques associées au syndrome Zika.

Ces observations, qui pouvaient être mal interprétées par les médias concernant le risque lié à la contamination des femmes

enceintes par le Zika, ont justifié une mise en garde des CDC sous forme d'un communiqué de presse : « Parmi les enfants de mères exposées au virus Zika durant la grossesse, l'absence de microcéphalie à la naissance n'élimine pas l'infection congénitale à virus Zika ou l'existence d'anomalies cérébrales en relation avec Zika ».

Ce constat issu d'une équipe américano-brésilienne souligne la nécessité de renforcer l'évaluation clinique et physiologique des nouveau-nés ayant subi une possible exposition au virus Zika durant la gestation,

notamment en recourant à la neuroimagerie précoce lorsque cette exposition est suspectée. En effet, alors que tous ces nouveau-nés avaient tous été testés positifs pour exposition pergravidique, la croissance crânienne anormale n'a pas été détectée avant l'âge de 5 mois au moins, soulignent les auteurs.

Il est vrai que l'imagerie moderne peut élucider les atteintes cérébrales de Zika, comme l'a montré une étude brésilienne en tomographie présentée au congrès de la *Radiological Society of North America* à Chicago. Présentée par le Dr Natacha

Calheiros de Lima Petribu (Département de radiologie, Hôpital Barao de Lucena,

Un aspect à la naissance parfois trompeur, un diagnostic différé.

Recife), elle montre que l'infection à virus Zika peut provoquer des dommages cérébraux congénitaux chez les nouveau-nés,

qu'ils aient ou non une microcéphalie. De même l'IRM chez l'enfant et chez l'adulte permet d'objectiver les anomalies neurologiques séquelles de l'infection, notamment chez l'adulte en cas de syndrome de Guillain-Barré. IRM et échographie sont utilisables chez la femme enceinte dès que le LBM a confirmé l'infection à Zika. ■

U.S. Centers for Disease Control and Prevention's Morbidity and Mortality Weekly Report, 22 novembre 2016; Radiological Society of North America, news release, Nov. 22, 2016.

Fénofibrate plus statine, moindre risque cardiovasculaire ?

Dans un article paru dans *JAMA Cardiology*, une étude multicentrique nord-américaine (USA : 12 centres ; Canada : 2 centres) fait état de résultats positifs quant à la possibilité d'abaisser le risque de maladie cardiovasculaire chez des sujets diabétiques de type 2 suivis en moyenne 9,7 ans, ayant une hypertriglycéridémie et un taux bas de HDL-cholestérol, si au traitement hypolipémiant par statine de ces sujets on ajoute du fénofibrate. On ignorait alors si l'ajout d'un traitement hypotriglycéridémiant à une statine réduit [un peu plus] le risque.

Les constatations des auteurs sont établies à partir d'un suivi post-essai, l'ACCORD Lipid Trial (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid Study*), qui impliquait 5 518 patients traités par une statine. Ils ont été randomisés pour recevoir du fénofibrate ou un placebo.

Le but de cette étude était de déterminer s'il était possible de réduire le risque cardiovasculaire global chez ces sujets diabétiques traités par ailleurs pour leur diabète, et ayant par ailleurs une hypertriglycéridémie (> 204 mg/dL) et un HDL-cholestérol bas (< 34 mg/dL). Comme le rappellent les auteurs, les sujets porteurs d'un diabète de type 2 sont à haut risque de maladie cardiovasculaire, du fait d'une part de leur hypertriglycéridémie, d'autre part

de leur niveau bas de HDL-cholestérol (« bon cholestérol » des médias). Il était donc intéressant de découvrir si l'ajout à leur traitement hypolipémiant standard d'une molécule « ancienne » [française], reconnue pour abaisser la triglycéridémie était susceptible de réduire le risque cardiovasculaire... et qui fut longtemps *leader* dans le traitement des hyperlipidémies.

Les sujets porteurs d'un diabète de type 2 sont à haut risque de maladie cardiovasculaire.

Les sujets de l'étude ACCORD ont été suivis de juillet 2009 à octobre 2014, les cinq ans de l'étude post-essai portant le suivi à 9,7 ans aux USA et au Canada. Les patients du post-essai (n = 4 644) ont été sélectionnés en fonction de la présence du diabète et d'une maladie cardiovasculaire (1 620, soit 35 %) ou de facteurs de risque cardiovasculaire, et sur le taux de HDL-cholestérol inférieur à 50 mg/dL, 55 mg/dL chez les femmes (1 445, soit 31 %) et les sujets afro-américains (1 094, soit 35 %).

Le principal critère d'évolution attendu était de nature cardiovasculaire : surve-

nue d'un infarctus léthal ou non, ou d'un AVC léthal ou non.

Les données enregistrées dans ce second essai indiquent bien une normalisation du HDL-cholestérol et des triglycérides... mais dans le groupe fénofibrate comme dans le groupe placebo, ce dernier n'ayant qu'une statine [également active sur les triglycérides] comme hypolipémiant (HR 0,93, 95 % IC : 0,83–1,05; P = 0,25)... ce qu'avait montré à l'origine l'essai ACCORD (HR 0,92, 95 % IC : 0,79–1,08; P = 0,32)... Malgré ce résultat *neutre*, les auteurs persistent à penser que le traitement par le fénofibrate a permis la réduction effective du risque de maladie cardiovasculaire chez les participants hypertriglycéridémiques et pauci-HDL-cholestérols de l'étude post-ACCORD, selon l'investigateur principal de cette étude, le Dr Marshall B. Elam (*Memphis Veterans Affairs Medical Center and University of Tennessee Health Sciences Center, Memphis*).

L'essai est décrit sur le site Clinical Trials : <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00000620>. ■

Association of Fenofibrate Therapy With Long-term Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients With Type 2 Diabetes, JAMA Cardiol. Published online December 28, 2016. doi:10.1001/jamacardio.2016.4828.

Foie et pathologies

Bruno Baudin ^{a,*}



AVANT-PROPOS

On se rappelle tous du « bouclier Arverne » où le pauvre Abraracourcix souffre d'un affreux mal au ventre après avoir trop fait bombance ; le malicieux Panoramix pointe son doigt vers le foie souffreteux faisant sortir un horrible cri de douleur (« ouaille ! ») au chef du village trop gourmand. En fait, ce ne sont que des fariboles car on n'a pas mal au foie, mais c'est lui qui peut horriblement souffrir : de mal éliminer la bile qu'il fabrique, de se transformer en stéatose, fibrose, cirrhose ou carcinome, d'éclater sous l'attaque de virus, parasites, toxiques et autres médicaments. Et parfois, on ne sait pas d'où cela vient, mais la génétique donne des pistes. Les conséquences sont souvent graves et difficiles à traiter ; on ne guérit pas toujours d'une maladie du foie. Nous ne sommes même pas sûrs que les cholagogues et autres cholérétiques soient vraiment

efficaces, on conseille tout de même l'artichaut et le citrate de bétaïne ; on n'est pas potard pour rien ! Et la fameuse « crise de foie », selon les hépatologues, elle n'existerait pas vraiment, sinon par obstruction des voies biliaires ; le plus souvent ce n'est qu'une indigestion ou « dyspepsie », comme Abraracourcix après un festin bien arrosé. C'est donc plutôt l'estomac et l'intestin qui souffrent : « ça ne passe pas ; ça me reste sur l'estomac ». Attention tout de même si les signes persistent. Et se « faire de la bile », expression issue de la médecine de Galien et sa « bile noire », n'est que le reflet de l'imaginaire médical quand on ne connaissait ni l'anatomie ni la physiologie. L'imagerie et la biologie sont indispensables pour établir un diagnostic, suivre la maladie dans son évolution généralement sous traitement, souvent même pour définir une stratégie thérapeutique et avancer un pronostic. Il y a tant de choses à dire sur les maladies hépatiques et leur exploration biologique que deux dossiers leur sont réservés, le premier ce mois-ci et le deuxième le mois prochain. Nous avons souhaité introduire ce premier dossier par un rappel sur l'exploration biochimique du foie (« **Exploration biochimique du foie en 2017** » par Bruno Baudin, Service de biochimie, Hôpital Saint-Antoine, Paris). Il est suivi d'un article développé par un grand spécialiste des maladies biliaires chroniques, le professeur Olivier Chazouillères, hépatologue à l'hôpital Saint-Antoine (« **Biologie des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte** » par Sara Lemoine et Olivier Chazouillères, Service d'hépatologie, Hôpital Saint-Antoine, Paris).

a Pôle de Biologie Médicale et Pathologie -
Service de Biochimie -
Responsable de l'UF de Biochimie Spécialisée
Hôpital Saint-Antoine - Bât. R. André
184, rue du Fbg Saint-Antoine
75571 Paris cedex 12
et INSERM UMR 1193 - UFR Pharmacie - Châtenay-Malabry
Université Paris-Sud

* Correspondance
* bruno.baudin@aphp.fr

On trouvera ensuite l'article de nos collègues biologistes, Catherine Johanet et Eric Ballot pour faire le point sur l'auto-immunité dans les maladies du foie (**«Auto-anticorps et pathologies hépatiques» par Catherine Johanet, Yannick Chantran et Eric Ballot, Département d'immunologie biologique, Hôpital Saint-Antoine, Paris**). Les deux derniers articles de ce premier dossier traiteront de la cirrhose et de l'hépatocarcinome. Denis Massignon a eu pour mission de trouver des collègues pour nous parler d'hémostase en hépatologie, et vous allez vous en rendre compte, cela valait la peine de décrypter ce sujet (**«Cirrhose et hémostase» par Thomas Sinègre et Aurélien Lebreton, Service d'hématologie biologique, CHU Estaim, Clermont-Ferrand**). «*The last but not the least*», Antoinette Lemoine s'est associée à des cliniciens et d'autres collègues pour nous donner les dernières nouveautés sur le carcinome hépatocellulaire (**Antoinette Lemoine et collaborateurs, Service de biochimie et oncogénétique, Hôpital Paul Brousse, Villejuif**). Exercez-vous sur les QCM en fin de dossier, et revenez au texte si des réponses vous tourmentent. Il nous reste du pain sur la planche avec, le mois prochain, les hépatites aiguës et chroniques, les scores de fibrose, le suivi biologique des transplantations hépatiques, la biologie de l'alcoolisme et les causes de kystes hydatiques. Toutes les pathologies du foie n'ont pas été envisagées, comme les hémochromatoses traitées récemment dans un dossier de la *Revue Francophone des Laboratoires* intitulé «Fer et pathologies» (**N° 442, mai 2012**) et les maladies héréditaires du métabolisme impliquant le foie, dont les

Sommaire thématique

- Exploration biochimique du foie en 2017 p. 25
- Biologie des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte p. 34
- Auto-anticorps et pathologies hépatiques p. 45
- Cirrhose et hémostase p. 56
- Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique p. 64
- QCM p. 72

galactosémie et fructosémie congénitales et certaines glycogénoses, maladies là encore envisagées assez récemment dans le dossier «Biochimie métabolique et hérédité» (**N° 425, octobre 2010**). Nous n'avons aussi pas considéré les maladies rares comme la maladie de Wilson. Parions que dans 10 ans de nombreux progrès dans le diagnostic et la prise en charge des pathologies du foie justifieront de nouveaux dossiers scientifiques dans notre revue de biologie médicale.

La coordination de ce dossier a été assurée par le Pr Bruno Baudin, Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Service de Biochimie - Hôpital Saint-Antoine.

Exploration biochimique du foie en 2017

Bruno Baudin ^{a,*}

RÉSUMÉ

L'exploration biochimique du foie est particulièrement importante étant donné ses fonctions de synthèse, de stockage, d'élimination et de transformation de molécules biologiques. L'exploration des fonctions excréto-biliaires passe par les dosages sériques des différentes formes de la bilirubine, des acides biliaires, des enzymes PAL, GGT et 5'-Nuc. Elle est utile au diagnostic d'une cholestase et à la classification des ictères. Les fonctions de synthèse du foie sont explorées par le dosage de l'albumine et la réalisation de tests d'hémostase, qui jugeront du degré d'insuffisance hépatique. Le foie a aussi d'importantes fonctions d'épuration qui pourront être étudiées par le dosage de l'ammonium et la réalisation de tests d'épuration comme à la BSP ou à l'ICG. La cytolysé hépatique est classiquement étudiée par la mesure d'enzymes plasmatiques comme les transaminases (ASAT et ALAT), la LDH et ses iso-enzymes, la GLDH ou encore l' α -GST. L'inflammation est étudiée par la mesure de la VS et l'électrophorèse des protéines sériques. La fibrose hépatique bénéficie de dosages de protéines de la matrice extracellulaire, souvent présentés sous forme de scores de fibrose. La détection de l'alcoolisme s'est aussi améliorée par de nouvelles approches avec le test CDT (« Carbohydrate Deficiency Transferrin »), plus spécifique que l'augmentation du « volume globulaire moyen » (VGM) et de l'activité de la « Gamma-Glutamyl-Transpeptidase » (GGT).

Alcoolisme - cholestase - cytolysé - fibrose - ictère - insuffisance hépatique.

1. Introduction

Le foie a de multiples fonctions, en premier lieu de synthèse et de stockage, dont le stockage du glucose sous forme de glycogène, de synthèse des particules lipoprotéiques, de protéines dont l'albumine et la plupart des globulines plasmatiques, d'hormones stéroïdiennes, aussi de stockage de la vitamine A et de certaines du groupe B. En deuxième lieu, le foie présente un rôle d'excrétion biliaire, en produisant la bilirubine, les pigments biliaires, les acides et sels biliaires et les sécrétant dans la bile. Enfin, et ce n'est pas le moindre rôle, le foie détoxifie l'organisme d'un grand nombre de substances endogènes (NH_4^+) et exogènes (xénobiotiques). La biologie tient une place particulièrement

^a Pôle de Biologie Médicale et Pathologie - Service de Biochimie - Responsable de l'UF de Biochimie Spécialisée

Hôpital Saint-Antoine - Bât. R. André

184, rue du Fbg Saint-Antoine

75571 Paris cedex 12

et INSERM UMR 1193 – UFR Pharmacie – Châtenay-Malabry

Université Paris-Sud

* Correspondance

* bruno.baudin@aphp.fr

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 11 janvier 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Biochemical exploration of the liver in 2017

Biochemistry of the liver is particularly relevant because liver exerts many important functions such as synthesis, stocking, elimination and transformation of biomolecules. The biochemical exploration of bile secretion needs the determination in serum of various bilirubin forms, bile acids, and enzymes such as PAL, GGT and 5'-Nuc, all of them being useful for the diagnosis of cholestasis and to the classification of icterus. The functions of the liver are explored by the dosage of both albumin and hemostasis factors reflecting the level of liver failure. The liver exerts also important purification functions which can be explored by the determination of ammonium, and the realization of BSP or ICG tests. Liver cytolysis is classically studied by transaminases (SGOT and SGPT), LDH and its iso-enzymes, GLDH and even α -GST. Inflammation is studied with the measure of the sedimentation rate and the electrophoresis analysis of serum proteins. Liver fibrosis has now the benefit of the dosages of proteins from the extracellular matrix, often gathered in fibrosis scores. The detection of alcoholism is easier with the development of CDT test (« Carbohydrate Deficiency Transferrin »), more specific than the elevated « Mean Corpuscular Volume » (MCV) and the « Gamma-Glutamyl-Transpeptidase » (GGT) activity.

Alcoholism - cholestasis - cytolysis - fibrosis - icterus - liver failure.

importante dans l'exploration du foie, à côté de la radiologie pour mettre en évidence kystes et lithiases, l'échographie et la scintigraphie pour les mêmes recherches y ajoutant celle des métastases, la laparoscopie pour l'exploration du foie en surface, enfin la ponction biopsique hépatique permettant une étude histologique. L'étude biochimique (par ponction de sang veineux essentiellement) procure des informations sur les différentes fonctions du foie.

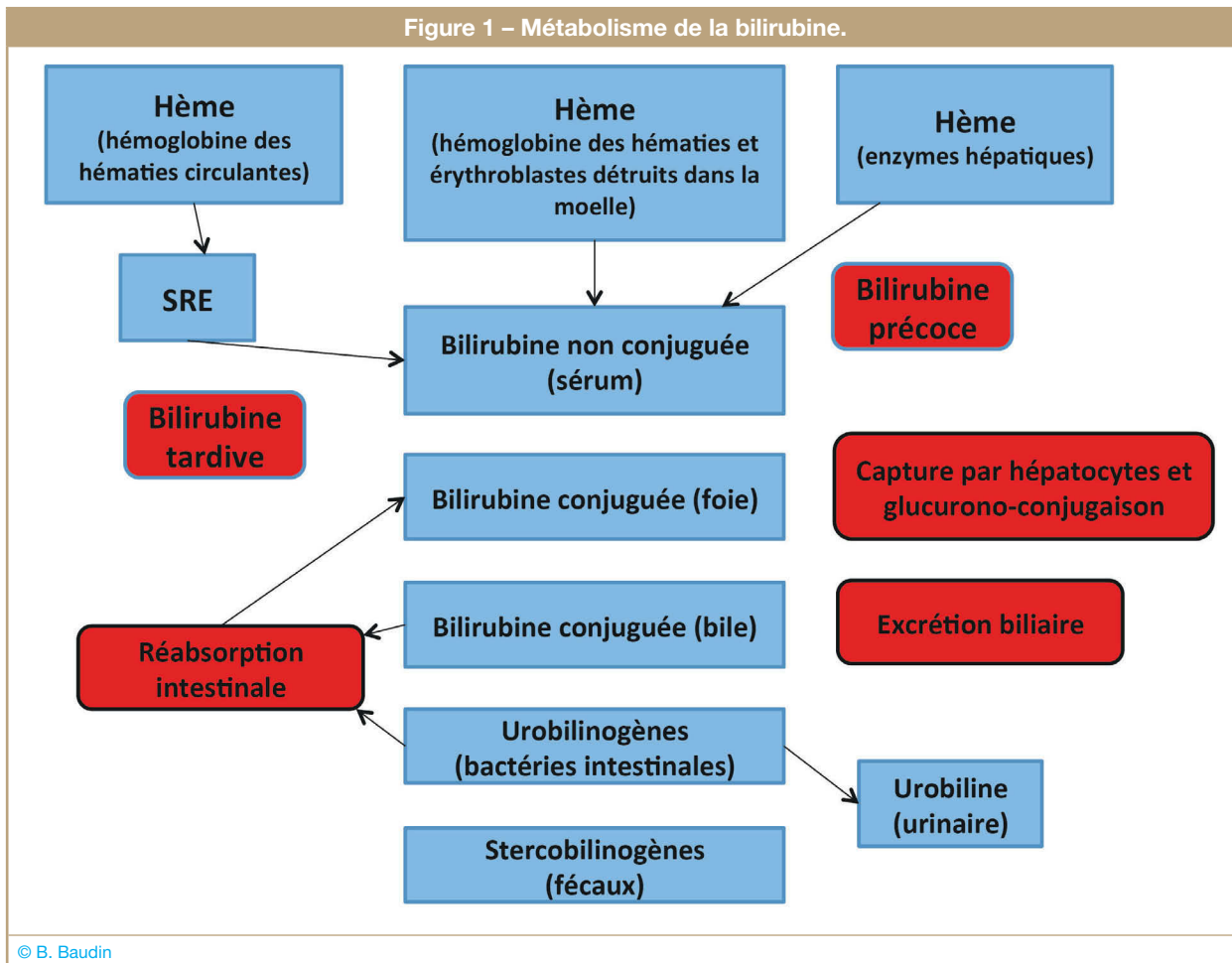
2. Exploration des fonctions excréto-biliaires

Elle permet de mettre évidence la cholestase à l'origine d'ictère qui manifeste l'accumulation de bilirubine dans le sang, la peau (« jaunisse ») et les muqueuses par blocage de l'élimination de la bile.

2.1. Bilirubines et pigments biliaires

La bilirubine provient de la dégradation de l'hème de l'hémoglobine des hématies ; elle existe sous deux

Figure 1 – Métabolisme de la bilirubine.



© B. Baudin

formes principales, une conjuguée à l'acide glucuronique (glucurono-conjugaison hépatique formant des mono- et di-glucuronides) ou bilirubine conjuguée et une forme non-conjuguée, qui dans le plasma se partage entre une fraction (majoritaire) liée à l'albumine et une fraction libre (figure 1). Toutes ces formes peuvent augmenter dans diverses pathologies, conjointement ou non, comme les cholestases dont les origines sont variées. Les bilirubines sont dosées par la méthode colorimétrique de Van den Bergh [1] ou une méthode dérivée dont la plus commune est celle de Jendrassik-Grof dont il existe de nombreuses adaptations [2] : la bilirubine conjuguée réagit directement avec le réactif de diazotation (nitrite de sodium + acide sulfanilique) pour donner l'azobilirubine absorbant à 555 nm. On l'appelle aussi « bilirubine directe » ou encore post-hépatique. Après action d'un réactif tensioactif, du méthanol ou du DMSO (diméthylsulfoxyde) qui libère la bilirubine et permet de doser la bilirubine totale ; on a alors :

Bilirubine totale = Bilirubine directe (conjuguée) + Bilirubine indirecte (libre ou pré-hépatique)

Et on rend :

bilirubine totale (N < 17 µmoles/L) et bilirubine conjuguée (N < 6 µmoles/L) (homme et femme).

Pour le diagnostic de l'ictère néonatal par allo-immunisation foeto-maternelle, il est intéressant de doser la bilirubine

libre non liée à l'albumine qui est la forme de la bilirubine qui se fixe dans les téguments. Cette analyse peut être demandée en urgence devant la suspicion d'encéphalopathie aiguë ictérique. On dose alors la bilirubine totale par spectrophotométrie directe, et en parallèle la bilirubine libre non liée en utilisant ses propriétés peroxydasiques (réaction enzymatique). Il existe aussi des mesures transcutanées de la bilirubine sérique totale (test de diagnostic rapide) ou sur des appareils de mesure des gaz du sang (biologie délocalisée par exemple).

Toujours dans le foie puis par les bactéries commensales de l'intestin, la bilirubine libre va subir une série de transformations par réduction et oxydation, donnant urobilinogène et urobiline, puis stercobilinogène et stercobiline. Dans les selles, après élimination biliaire on retrouve de la stercobiline ; une partie du stercobilinogène, de l'urobiline et de la bilirubine conjuguée est réabsorbée par l'intestin, passe dans le sang et retourne au foie pour continuer leur transformation (cycle entéro-hépatique). Dans les urines, on trouve de l'urobiline et un peu d'urobilinogène et de bilirubine non conjuguée (à partir de la forme libre), celle étant liée à l'albumine n'étant pas ultra-filtrable (figure 1). On peut rechercher ou doser les pigments biliaires fécaux et urinaires, constitués essentiellement de stercobilinogène et d'urobiline ; en fait, on se contente généralement d'une simple recherche à la bandelette (type Multistix®).

2.2. Cholestérol, acides et sels biliaires

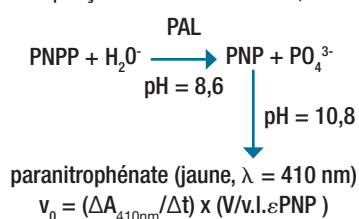
Une partie du cholestérol synthétisé ou récupéré par le foie est transformée en acides biliaires, qui seront plus ou moins conjugués à la glycine ou à la taurine, donnant autant de sels biliaires par salification soit plus de 40 composés. Ils sont éliminés dans la bile et subissent un cycle entéro-hépatique pour donner des acides biliaires secondaires et du coprosterol par dégradation du cholestérol. On peut rechercher la présence de sels biliaires dans les urines en les plaçant dans un verre à pied et déposant de la « fleur de soufre » à la surface : si les sels sont présents exerçant un effet tensioactif, le soufre sédimente au fond du verre. Dans certains cas, on aura recours à la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-MS) pour les séparer et les identifier [3]. Le dosage des acides biliaires totaux est utile chez l'enfant et les femmes enceintes ; il est plus sensible que le dosage des bilirubines. Valeurs plasmatiques usuelles :

Cholestérol (sérum) : 4,25-6,55 (homme)
et 4,05-5,55 (femme) mmoles/L
Acides biliaires totaux (sérum) < 10 µmoles/L
(homme et femme)

2.3. Les enzymes marqueurs de cholestase

Les enzymes de la membrane plasmique des hépatocytes et des cellules bordant l'arbre biliaire peuvent passer en phase soluble, enzymes qui sont normalement éliminées dans la bile. En cas de cholestase, on les retrouve en excès dans le plasma sanguin, montrant des dommages cellulaires ou des altérations fonctionnelles de la sécrétion biliaire. On peut mesurer leur activité sur sérum ou plasma hépariné.

- Phosphatases alcalines : il s'agit de tout un groupe d'estérases que l'on peut doser dans leur ensemble en utilisant un substrat synthétique, le para-nitro-phényl-phosphate (PNPP), et en se plaçant en milieu alcalin, selon la réaction :



v_0 étant la vitesse initiale de la réaction, t le temps de la mesure, v le volume d'échantillon, V le volume de la mesure, l la longueur de la cuve de mesure et ε_{PNP} le coefficient d'extinction molaire du paranitrophénate (PNP). La réaction se lit en point final, même sur un automate ; en appliquant les conditions optimales, on trouve les valeurs usuelles suivantes :

PAL sérique < 115 U/L (homme et femme)

Les PAL augmentent dans 90 % des cholestases, mais si on veut confirmer qu'elles sont essentiellement d'origine hépatique, on peut réaliser une électrophorèse, actuellement sur gel d'agarose avec révélation de l'activité PAL *in situ*. Normalement on ne voit que deux iso-PAL, la forme hépatique et la forme osseuse plus rapide sur le gel, et d'intensités quasiment égales. Bien sûr en cas de cholestase,

c'est la forme hépatique qui prédomine. D'autres formes de PAL (ou iso-enzymes) peuvent être révélées dont des intestinales. Au cours de la grossesse vont apparaître des formes placentaires (P1 et P2) ; c'est donc un examen utile en cas de prurit chez la femme enceinte, qui peut être d'origine cholestatique. Parfois une fraction anormale se rajoute, souvent un néo-antigène d'origine tumorale. Dans les cholestases, les PAL seraient surexprimées dans la membrane plasmique sinusoidale et canaliculaire des hépatocytes suite à l'accumulation des acides biliaires. Normalement, les PAL assurent la détoxication des endotoxines.

- 5'-nucléotidase (5'-Nuc) : il s'agit d'une PAL spécifique de mononucléotides ; elle est mesurée conjointement aux PAL sur AMP (adénosine-monophosphate) en présence de manganèse (Mn^{2+}) qui les active ; on refait la mesure en ajoutant du nickel (Ni^{2+}) qui inhibe seulement la 5'-nucléotidase. Par différence entre les deux mesures, on détermine l'activité de la 5'-nucléotidase (5'-Nuc < 17 U/L, homme et femme). Elle est plus spécifique du foie que les PAL totales, très utile chez l'enfant et la femme enceinte.

- Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT ou γ GT) : c'est une transférase à activité trans-glutaminase de la membrane hépatocytaire et des cellules de l'arbre biliaire. La part la plus importante de la GGT du plasma vient du foie, mais pancréas et intestin en produisent aussi. Elle est ultra-filtrable par le glomérule rénal et est partiellement réabsorbée au niveau tubulaire ; on peut donc en mesurer dans les urines, mais plutôt pour juger de l'état fonctionnel des tubules rénaux. L'activité sérique ou plasmatique est déterminée sur le substrat synthétique γ -L-glutamyl-paranito-anilide pour former de la paranitroaniline sous l'effet de la GGT. Elle augmente au cours des cholestases, mais aussi de la cytolysé hépatique, du cancer hépatocellulaire (marqueur tumoral ?), de la stéatose hépatique et subit des inductions enzymatiques par la carbamazépine, la phénytoïne, les antidépresseurs tricycliques, les hypnotiques, la pilule œstroprogestative et bien sûr l'alcool. En cas de cholestase, on va voir augmenter conjointement et presque en même temps la bilirubine conjuguée, les PAL et la GGT. L'augmentation de la GGT est plus précoce que celle des PAL et plus spécifique du foie et des voies biliaires [4]. Valeurs usuelles :

GGT < 45 (homme) et < 32 (femme) U/L

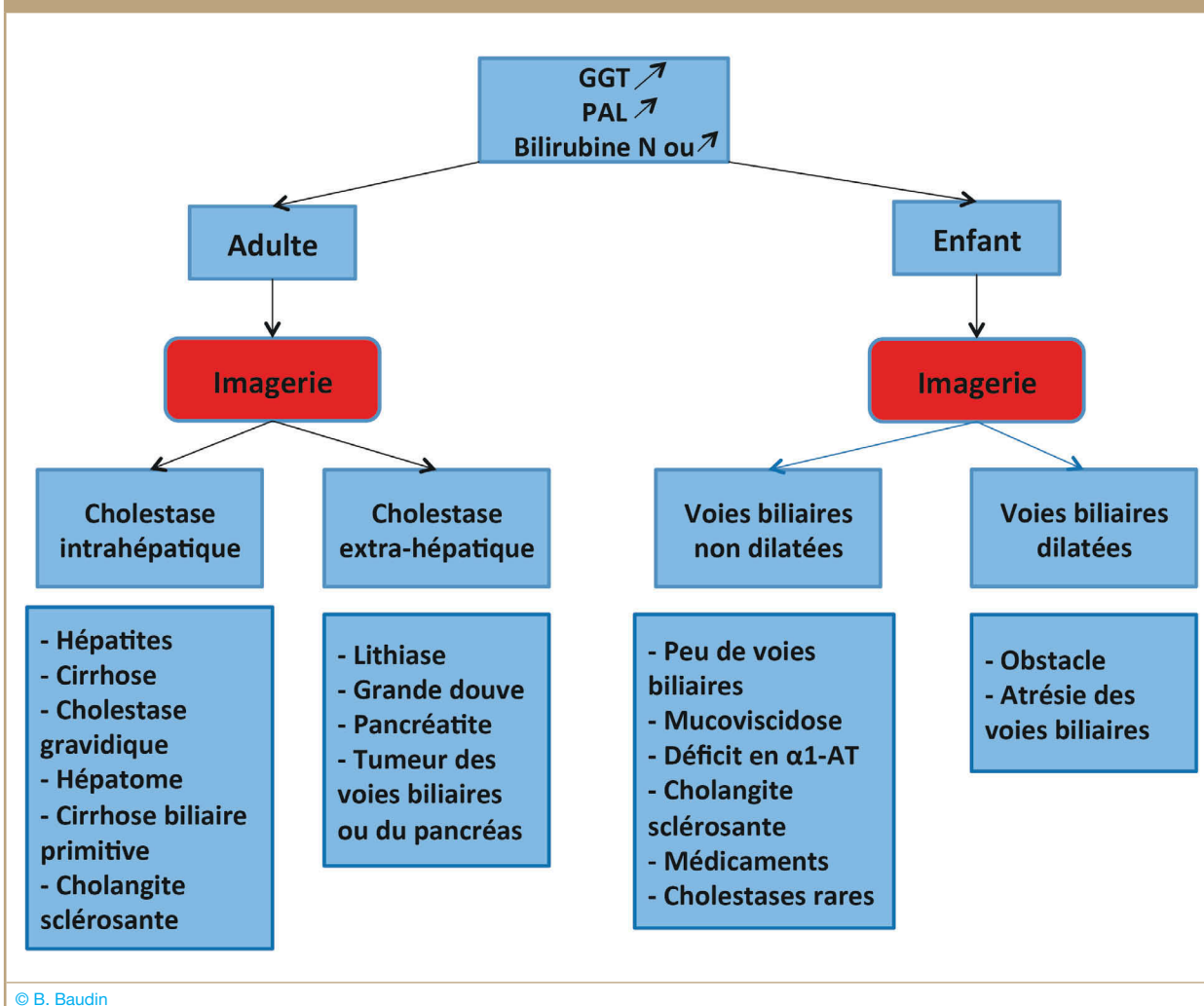
2.4. Classification des ictères

2.4.1. Ictères à bilirubine non conjuguée :

c'est-à-dire qu'elle représente plus de 80 % de la bilirubine totale ; on retrouve dans ce groupe :

* **Les ictères hémolytiques** : qui sont essentiellement hématologiques donc pré-hépatiques avec une hémolyse dont les étiologies sont multiples. On retrouve des hémolyses intra-érythrocytaires (hémoglobinopathies, déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase...), ou extra-érythrocytaires (infections à *Clostridium*, à *Plasmodium*, intoxications aux oxydants, anomalies des valves cardiaques, incompatibilité ABO ou Rhésus comme suite à une allo-immunisation fœto-maternelle responsable de la plupart des ictères hémolytiques du nouveau-né). On va retrouver des signes d'hémolyse avec hyperkaliémie, élévation des LDH (lactico-déshydrogénase) et diminution de l'haptoglobine.

Figure 2 – Diagnostic étiologique des cholestases. α 1-AT : alpha-1 antitrypsine.



© B. Baudin

* **Les ictères hépatocytaires**: essentiellement par défaut en glucurono-conjugaison; ce sont des déficits néonataux ou ils sont d'origine iatrogène. Parmi les premiers, on retrouve le déficit en UDP-glucuronyl-transférase (UGT1), l'ictère physiologique du nouveau-né par immaturité hépatique et plus important en cas de prématurité, et des polymorphismes sur le gène de l'UGT1 (maladie de Crigler-Najjar, maladie de Gilbert...)[5]. Parmi les seconds, on trouve les effets d'inhibiteurs de l'UGT1, comme la rifampicine.

2.4.2. Ictères à bilirubine conjuguée:

c'est-à-dire qu'elle représente plus de 80 % de la bilirubine totale; on trouve dans ce groupe les ictères cholestatiques par obstruction intra-hépatique dont les hépatites virales, toxiques comme à l' α -amanitine (*Amanita phalloides*) ou iatrogènes comme aux anxiolytiques, ou par obstruction extra-hépatique comme dans les hépatites cholestatiques, les cancers sur les voies biliaires ou de la tête du pancréas, les métastases, les lithiases, les parasitoses à grande douve et le kyste hydatique, les syndromes héréditaires cholestatiques (maladie de Dubin-Johnson). On aura une augmentation du cholestérol, des acides biliaires, des PAL, de la 5'-Nuc et de la GGT (figure 2).

2.4.3. Ictères mixtes:

la bilirubine non conjuguée représente de 20 à 80 % de la bilirubine totale.

Les hépatites virales, la cirrhose et l'hépatome en font partie. On voit que pour les hépatites virales l'ictère peut être mixte ou à bilirubine conjuguée (tableau I).

3. Exploration des insuffisances hépatocellulaires

3.1. Défauts des synthèses protéiques

3.1.1. Albumine:

On verra assez vite le défaut de synthèse en albumine puis en facteurs de la coagulation. L'hypo-albuminémie va être à l'origine d'un hyperaldostérionisme secondaire avec hyperhydratation extracellulaire par formation d'œdèmes et épanchement d'ascite. Si l'on veut détailler un peu, la diminution de l'albuminémie crée une baisse de la pression oncotique, qui dans certains secteurs vasculaires va se trouver inférieure à la pression hydrostatique (exercée par le cœur) créant une fuite liquidienne dans le secteur tissulaire et interstitiel.

Tableau I - Profils biologiques observés au cours des différentes maladies hépatiques ou hépatobiliaires.

Test biologique	Hépatites virales	Cirrhoses	Cholestases	Cancers du foie secondaires
Bilirubine conjuguée	↗ ↗	↗ ↗	↗ ↗ ↗	↗ ou ↗ ↗
Bilirubine non conjuguée	↗ ou ↗ ↗	↗ ou ↗ ↗	↗	↗
PAL	N ou ↗	N ou ↗	↗ ↗ ↗	↗ à ↗ ↗
ALAT, ASAT	↗ ↗ ↗	N ou ↗	↗	N ou ↗
TQ	N	↘	N ou ↘	N
Facteur V	N	↘	N	N

© B. Baudin

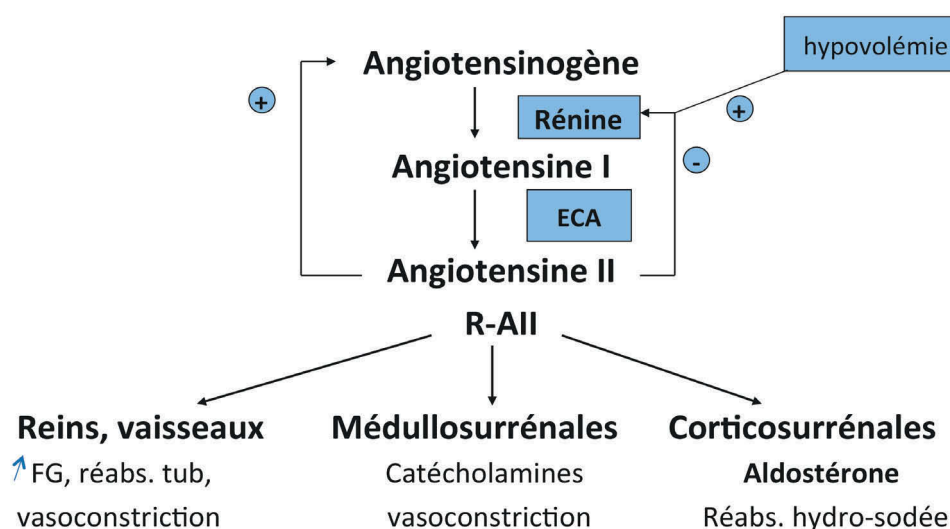
Cette fuite va entraîner une hypovolémie qui va être ressentie par le système juxta-glomérulaire rénal avec activation de la synthèse et de la sécrétion de rénine, qui sous sa forme active catalyse l'hydrolyse de l'angiotensinogène en angiotensine I, qui sera ensuite activée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. Un des rôles de l'angiotensine II est de stimuler la production de l'aldostérone par la corticosurrénale, d'où un hyperaldostéronisme induit (*figure 3*). La formation d'ascite se produira en cas d'hypertension portale, comme on en voit fréquemment dans la cirrhose.

3.1.2. Facteurs de la coagulation

Sont de synthèse hépatique les facteurs vitamine K dépendants (facteur II ou prothrombine, facteur VII ou pro-convertine, facteur X ou facteur Stuart), le facteur V ou pro-accéléline (un facteur non vitamine K dépendant), le facteur IX ou facteur anti-hémophilique B, et plus tardivement le fibrinogène. On dit aussi qu'est de

synthèse hépatique la fraction PPSB + facteur V. Quand on mesure le temps de Quick (TQ ou improprement taux de prothrombine), on explore l'ensemble des facteurs hépatiques vitamine K dépendants formant la voie extrinsèque. Leur défaut de synthèse va se traduire par une baisse du TQ, comme chez un patient sous anti-vitamine K surtout utilisé dans la prévention d'accidents thromboemboliques ou en cas d'avitaminose K nutritionnelle. La diminution du facteur V est plus spécifique d'une atteinte hépatique et est de mauvais pronostic. La diminution du fibrinogène est plus tardive et moins spécifique (la fibrinolyse le consomme et l'inflammation le fait augmenter) (*tableau I*). La baisse du facteur IX et du fibrinogène pourrait favoriser la survenue d'hémorragies des varices œsophagiennes ou gastriques, créées par l'hypertension portale, phénomènes fréquents au cours de l'évolution des cirrhoses. Un article plus précis est réservé à l'exploration de l'hémostase dans la cirrhose remettant en cause bien des idées reçues à ce sujet.

Figure 3 – Système rénine-angiotensine-aldostérone.



FG : filtration glomérulaire, R-AII : récepteurs à l'angiotensine II.

© B. Baudin

3.2. Fonctions d'épuration plasmatique

Il s'agit de la mesure du taux d'estérification du cholestérol et de la réalisation de tests d'épuration hépatique.

3.2.1. Cholestérol estérifié/cholestérol total (CE/CT)

Normalement 65 à 80 % du cholestérol sont estérifiés au niveau du foie ; on peut doser séparément ces deux formes du cholestérol avec et sans estérase avant de faire agir la cholestérol-oxydase. Le rapport CE/CT chute rapidement par défaut d'estérification hépatique, tant que la diminution de la synthèse du cholestérol n'est pas trop importante ; elle est généralement plus tardive que le défaut d'estérification qui montre que le foie souffre déjà.

3.2.2- Détoxification de l'ammoniac

C'est une des fonctions essentielles du foie que d'éliminer l'ion ammonium (NH_4^+) en le transférant sur le glutamate pour produire de la glutamine (réaction catalysée par la glutamine-synthétase). La glutamine passe dans la circulation sanguine, pour au niveau des tubules rénaux subir l'action inverse (catalysée par la glutaminase), permettant de récupérer du glutamate et produire l'ion ammonium éliminé au niveau tubulaire sous forme $\text{NH}_3 + \text{H}^+$ donc en même temps l'élimination d'un déchet azoté et d'une acidité, tous deux produits par le métabolisme. À concentration trop élevée dans le plasma, l'ion ammonium devient toxique pour le système nerveux. Dans l'insuffisance hépatique, on surveillera l'ammoniémie normalement $< 40 \mu\text{moles/L}$ (homme et femme). L'hyperammoniémie entraîne un coma, à juste titre appelé coma hépatique.

3.2.3. Tests d'épuration hépatobiliaire

On ne les utilise plus beaucoup à cause d'une utilité contestable, d'une dangerosité peu acceptable et d'une difficulté de réalisation certaine. Les internes de biologie médicale d'un hôpital armé d'un service d'hépatologie de pointe se devaient de savoir réaliser et interpréter un test à la BSP. Autrement dit le test à la bromo-sulfone-phthaléine (BSP), qui devait être injectée par voie veineuse dans un service clinique aguerri ; ensuite du sang était prélevé après 4, 8 et 16 minutes pour un test court, ou toutes les dix minutes pendant une heure pour un test long. On récupérait les tubes au laboratoire, tous ensemble et bien étiquetés. Et la manip pouvait commencer ; on séparait le sérum et après alcalinisation, on lisait au spectrophotomètre le joli « rose » produit. On prenait son plus beau crayon et une feuille de papier semi-log pour tracer la droite d'élimination de la BSP en reportant les absorbances et les temps de ponction veineuse ; il suffisait alors de calculer la pente de la droite et on pouvait rendre un résultat chiffré, agrémenté d'un commentaire si on voyait apparaître une deuxième pente, plus facile à déceler par un test long. On sent que j'en ai réalisé plusieurs dizaines, tout jeune interne ; ça c'était de la biochimie ! Plus l'épuration hépato-biliaire est difficile, plus la pente est faible, ce qui est plus sensible que l'élévation de la bilirubine. Ce test à la BSP n'était réalisé que par le service d'hépatologie, en salle ou en hôpital de jour, pour le suivi des maladies des voies biliaires (cirrhose biliaire primitive, rejet de greffe hépatique, cirrhose du foie, hépatites...). Les résultats

paraissaient corrélés aux stades histologiques donnés par la ponction biopsique hépatique (PBH).

On a peu à peu remplacé le test à la BSP par l'épreuve au vert d'indocyanine (ICG pour *IndoCyanin Green*), plus facile à réaliser et plus complet car on voit deux pentes, la première représentant la capture du colorant et la deuxième son excrétion dans la bile ; on a donc ici un test métabolique hépatocellulaire donnant une idée de la masse hépatocytaire fonctionnelle. Il a longtemps servi dans les bilans pré-transplantation et pour vérifier les fonctions d'épuration du greffon après transplantation.

3.3. Étiologies

3.3.1. Hépatites

Un article leur sera consacré dans le prochain numéro. Rappelons succinctement qu'elles sont classées en hépatites virales (virus A, B, C, E principalement et autres virus hépatotropes : mononucléose infectieuse, leptospirose...) avec un diagnostic sérologique et par la biologie moléculaire, et les hépatites non virales à étiologies variées : hépatites toxiques (CCl_4 , méthanol, amanite phalloïde...) ou iatrogènes (intoxication au paracétamol).

3.3.2. La cirrhose hépatique

En France, elle est à 90 % d'origine alcoolique ; à l'insuffisance hépatocellulaire (diminution de l'albuminémie, du TQ et du facteur V), vont s'ajouter une cholestase (élévation des bilirubines, des PAL, de la GGT), une cytolysse plus ou moins importante et un syndrome inflammatoire (vus plus loin). Les 10 % restant se partagent entre les hépatites virales B et C qui posent de vrais problèmes de santé publique. Chez les enfants, il s'agira plutôt de maladies métaboliques héréditaires touchant le métabolisme de sucres (fructosémie et galactosémie congénitales, glycogénoses). La cirrhose est une phase finale de l'évolution d'une fibrose hépatique ; le stade est ici irréversible, et le foie déstructuré et fibrosé peut même héberger un carcinome. Le diagnostic différentiel se fait sur la PBH.

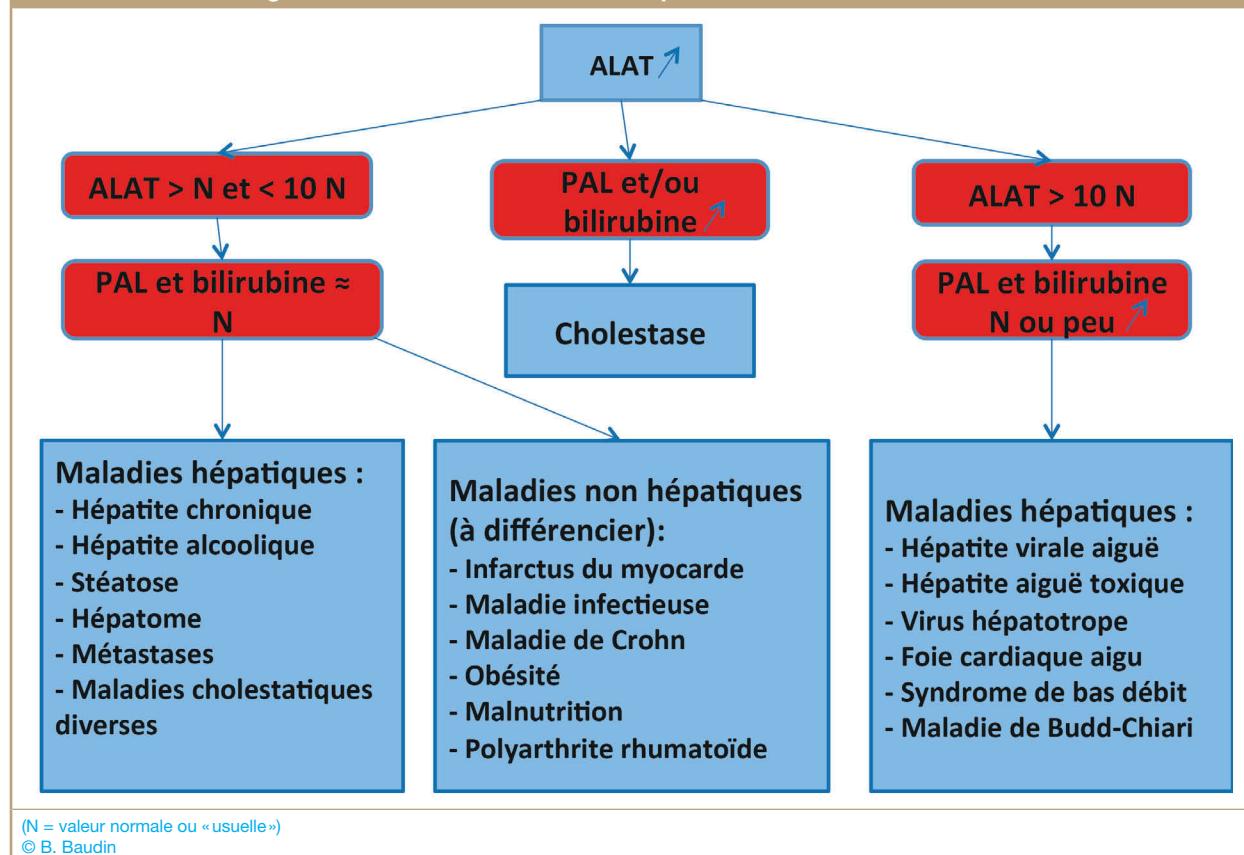
3.3.3. Cancer du foie ou hépatocarcinome et métastases hépatiques

L'hépatome ou hépatocarcinome est la phase évolutive terminale post-cirrhose. L'insuffisance hépatocellulaire et l'inflammation dominante. L'imagerie hépatique et la PBH sont d'un grand ressort, car la biologie est peu spécifique ; on peut néanmoins mesurer des marqueurs tumoraux comme l'Alpha-FoetoProtéine (AFP) qui permettent de suivre l'évolution du cancer. Les métastases hépatiques des autres cancers sont traquées par l'imagerie. Un article qui suit traite des cancers du foie.

4. Syndrome de cytolysse hépatique

La cytolysse hépatique résulte de la rupture de la membrane plasmique des hépatocytes essentiellement avec déversement de leur contenu cytosolique vers le milieu extracellulaire puis le plasma sanguin. On retrouvera des enzymes du cytosol normalement responsables de la régulation des métabolismes, et des molécules stockées dans les hépatocytes comme le fer et des vitamines.

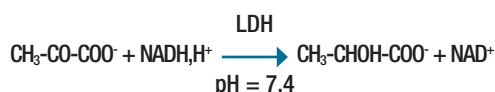
Figure 4 – Arbre décisionnel établi à partir d'une élévation de l'ALAT.



4.1. Enzymes hépatocytaires

4.1.1. Lactate-déshydrogénase (LDH)

La LDH est ubiquitaire, donc son élévation n'est pas spécifique d'une atteinte du foie, par contre elle est précoce ce qui en fait un marqueur sensible. On mesure l'activité LDH selon la réaction de réduction du pyruvate en lactate utilisant une coenzyme nicotinique absorbant à 340 nm seulement quand elle est sous forme réduite :



Avec un excès de pyruvate et de NAD réduit, on suit la diminution de l'absorbance à 340 nm en fonction du temps : $v_0 = (\Delta A_{340 \text{ nm}} / \Delta t) \times (V/v.l. \cdot \epsilon_{\text{NADH, H}^+})$. En appliquant les conditions optimales :

LDH sérique < 470 U/L (homme et femme)

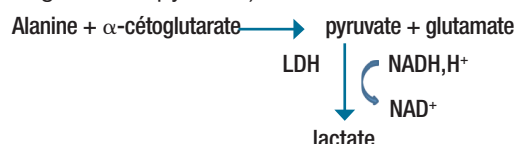
Si l'on veut améliorer la spécificité de la LDH, on peut réaliser la séparation de ses iso-enzymes sur gel d'agarose et révélation de l'activité enzymatique *in situ*. La moins rapide, l'isoLDH-5 n'est exprimée que dans le foie et le muscle squelettique.

4.1.2. Amino-transférases ou transaminases (ASAT et ALAT)

Les deux transaminases, ASAT ou TGO ou SGOT, et ALAT ou TGP ou SGPT, sont certainement les deux examens

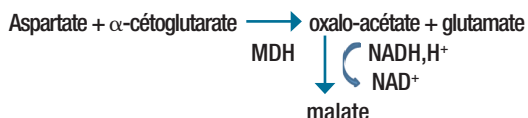
biochimiques les plus demandés montrant leur grande utilité. Elles sont toutes deux cytosoliques, mais l'ASAT est aussi mitochondriale. L'ALAT est plus spécifique du foie, bien que les deux transaminases soient fortement ubiquitaires ; leurs activités augmentent dans les cytolyses hépatique, cardiaque, musculaire et rénale. Le rapport ASAT/ALAT est normalement compris entre 1,3 et 1,6 et est généralement maintenu dans leurs élévations. Leur retour à la normale signe la guérison, une nouvelle augmentation une rechute et un maintien élevé montre le passage à la chronicité d'une hépatite [6]. Les transaminases restent réputées pour leur sensibilité ; si les médecins les prescrivent si souvent c'est bien parce qu'une transaminase un peu élevée signe toujours quelque chose d'anormal. La spécificité pour le foie devient excellente au-delà de leur augmentation par un facteur 10, soit 300 à 400 U/L pour des valeurs usuelles < 35 (homme) et < 32 (femme) U/L pour l'ALAT, et < 43 (homme) et < 32 (femme) U/L pour l'ALAT (figure 4 et tableau I). Voici comment on détermine leur activité sérique (ou sur plasma hépariné) :

ALAT ou alanine-aminotransférase (ou TGP pour transaminase glutamate-pyruvate) :



On voit qu'aux deux substrats, alanine et α -cétoglutarate, on ajoute une enzyme auxiliaire, la LDH et sa coenzyme, le NADH, H⁺ et on mesure la diminution de l'absorbance à 340 nm comme pour la LDH vue précédemment. On respecte les conditions optimales en ajoutant de la vitamine B6 indispensable au fonctionnement des transaminases (coenzyme de transfert).

ASAT ou aspartate-aminotransférase (ou TGO pour transaminase glutamate-oxaloacétate) :



Aux deux substrats, aspartate et α -cétoglutarate, on ajoute une enzyme auxiliaire, la malate-déshydrogénase (MDH) et sa coenzyme réduite (NADH, H⁺) sans oublier la vitamine B6.

4.1.3. Autres enzymes

De nombreuses autres enzymes marqueurs ont été proposées puis renvoyées aux oubliettes comme la glutamate-déshydrogénase (GLDH), l'aldolase B, et l' α -GST (glutathion-S-transférase), leur supériorité en sensibilité et spécificité n'ayant pas été démontrée.

4.2. Fer sérique et vitamine B12

Le fer est stocké dans le foie sous forme de ferritine, il sera déversé dans la circulation sanguine aux cours des

cytolyses associant une hypersidérémie (élévation du fer sérique) à une diminution de la transferrine en cas d'insuffisance hépatique associée, le coefficient de saturation devant très élevé. La vitamine B12 est elle aussi stockée dans le foie, elle est libérée dans le plasma au cours des hépatites et des hépato-carcinomes.

5. Syndrome inflammatoire et fibrose hépatique

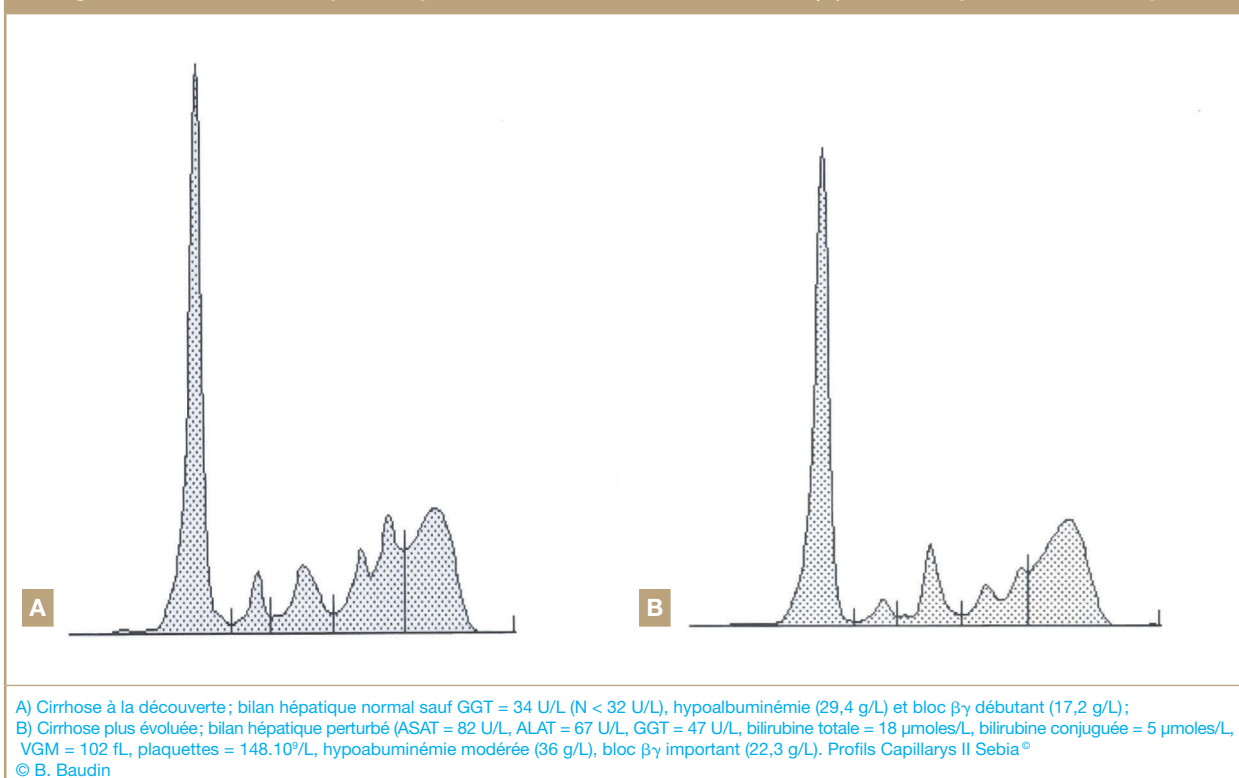
5.1. Syndrome inflammatoire

Beaucoup de maladies du foie s'accompagnent d'une réaction inflammatoire aiguë ou subaiguë avec élévation de la vitesse de sédimentation (VS), et des protéines de l'inflammation qu'on les dose individuellement (orosomucoïde, α 1-antitrypsine, céruléoplasmine, α 2-macroglobuline...) ou vues à l'électrophorèse des protéines sériques avec élévation des fractions α 1 et α 2 globulines. Plus spécifiquement, dans les maladies du foie on peut trouver une augmentation des γ -globulines, surtout des IgA qui migrent en β formant le fameux bloc $\beta\gamma$, pathognomonique de la cirrhose hépatique (figure 5).

5.2. Fibrose hépatique

La fibrose hépatique se manifeste par des dépôts liés à un excès de synthèse de produits fibreux et/ou à un défaut de leur destruction avec remodelage de la matrice extracellulaire. La PBH permet de donner les stades de

Figure 5 – Profils électrophorétique de sérums montrant des blocs $\beta\gamma$ chez des patients cirrhotiques.



fibrose (F1 à F5), le stade F4 correspondant à la cirrhose et le stade F5 au cancer hépatocellulaire. Des marqueurs de fibrose ont été développés, comme l'acide hyaluronique et le peptide amino-terminal du procollagène III (PIII-NP), mais ils ne sont pas spécifiques de la fibrose du foie ; ils peuvent aussi augmenter au cours des fibroses pulmonaires, artérielles ou cutanées comme la sclérodermie. De nombreux scores de fibrose ont été proposés, associant plusieurs marqueurs ou molécules associées plus ou moins à la fibrose (Fibrotest®, Hepascore®...). Un article sera consacré dans le numéro suivant de *RFL* à ce sujet (dossier scientifique n°2 : « Évaluation non invasive de la fibrose hépatique »).

6. Marqueurs de l'alcoolisme chronique

Il s'agit des classiques VGM (volume globulaire moyen) et GGT, auxquels il faut maintenant ajouter le test CDT (« *Carbohydrate Deficiency Transferrin* ») ou transferrine désialylée. Là encore un article sera réservé à ce sujet dans le numéro suivant de *RFL* (dossier scientifique n° 2 : « Foie et alcool : marqueurs biologiques de l'alcoolisme »).

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Van den Bergh A.A., Grotepass W. An improved method for the determination of bilirubin in blood. *Br. Med. J.* 1923 ; 1(3834):1157-1159.
- [2] Dumas B.T., Wu T-W., Poon K-C. P., Jendrzyszczak B. Chemical nature of a synthetic bilirubin conjugate and its reactivities in the total and direct reactions by the Jendrassik-Grof method. *Clin. Chem.* 1985 ; 31(10): 1677-1682.
- [3] Humbert L., Maubert M.A., Wolf C., Duboc H., Mahé M., Farabos D. et al. Bile acid profiling in human biological samples: comparison

of extraction procedures and application to normal and cholestatic patients. *J. Chromatogr. B* 2012 ; 899:135-145.

- [4] Whitfield J.B. Gamma glutamyl transferase. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2001 ; 38:263-355.

- [5] Erlinger S. Molecular genetics of familial cholestasis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1999 ; 23:195-198.

- [6] Imbert-Bismuth F., Myara A., Gerhard M-F., Voitot H., Bonyhay L., Thibault V. Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance d'une maladie du foie : schémas d'aide à la décision. *Rev. Fr. Lab.* 2007 ; 394:51-62.

Biologie des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte

Sara Lemoine^a, Olivier Chazouillères^{a,*}

RÉSUMÉ

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin. Les tests de cholestase reflètent d'une part les lésions des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires induites par l'accumulation des acides biliaires (enzymes hépatiques) et d'autre part les altérations fonctionnelles de la sécrétion biliaire (bilirubine, acides biliaires). La ponction biopsie hépatique garde une place dans le diagnostic étiologique d'une cholestase chronique. Les principales maladies cholestatiques chroniques de l'adulte sont la cholangite biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP). Des facteurs pronostiques ont été identifiés. La mesure de la souplesse du foie par élastométrie semble un examen très prometteur dans la prise en charge de ces maladies. Le traitement médical est basé sur l'acide ursodésoxycholique. Cependant, de nouveaux agents anti-cholestatiques, en particulier les agonistes des récepteurs nucléaires, dont l'acide obéticholique et les fibrates, ont fait l'objet d'une évaluation préclinique et clinique prometteuse. Une amélioration de la prise en charge est donc hautement probable à court terme.

**Acides biliaires - acide obéticholique - acide ursodésoxycholique
- cholangite biliaire primitive - cholangite sclérosante primitive -
cholestase - fibrates.**

1. Introduction

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin [1]. Cette diminution de la sécrétion biliaire peut être en rapport avec une affection de l'hépatocyte ou des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques. Quel que soit le mécanisme, une cholestase chronique, notamment du fait de l'accumulation d'acides biliaires endogènes toxiques à fortes concentrations, peut entraîner le développement d'une fibrose hépatique voire d'une cirrhose et de ses complications. Les maladies des voies biliaires intrahépatiques, c'est-à-dire des voies biliaires

a Service d'Hépatologie

Centre de référence des maladies inflammatoires
du foie et des voies biliaires
Filière Maladies Rares du Foie de l'Adulte et de l'Enfant (FILFOIE)
Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
184 rue du Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris
UPMC Université Pierre et Marie Curie,
INSERM, UMR_S 938/CDR Saint-Antoine

* Correspondance

olivier.chazouilleres@aphp.fr

SUMMARY

Liver tests and chronic cholestatic diseases in adults

Cholestasis is defined as a defect in bile acid transport from the liver to the intestine. Biochemical tests of cholestasis reflect, on one hand, hepatocellular or cholangiocellular cell damage induced by bile acids (liver enzymes) and, on the other hand, functional consequences of altered bile secretion (serum bilirubin and bile acids). Liver biopsy still has a role in the diagnosis of chronic cholestasis. Main chronic cholestatic diseases in adults are primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Prognostic factors have been identified. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography is a very promising tool in the management of both PBC and PSC. Medical therapy is based on ursodeoxycholic acid. However, a number of novel anti-cholestatic agents, especially nuclear receptor agonists including obeticholic acid and fibrates, have undergone pre-clinical and clinical evaluation and have shown promising results. Better times for these patients seem likely in the near future.

**Bile acids - obeticholic acid - ursodeoxycholic acid
- primary biliary cholangitis - primary sclerosing
cholangitis - cholestasis - fibrates.**

situées en amont de la convergence biliaire supérieure, peuvent être divisées en maladies des « petits » canaux biliaires dont les lésions ne sont mises en évidence que par la biopsie hépatique et en maladies des « grands » canaux biliaires dont le diagnostic repose sur la cholangiographie ou d'autres techniques d'imagerie. L'atteinte des « petits » canaux biliaires est essentiellement de type inflammatoire. Peu de maladies intéressent à la fois les « petits » et les « grands » canaux biliaires, à l'exception des cholangites sclérosantes, des lésions ischémiques et de la mucoviscidose. Par convention, le terme cholestase intrahépatique exclut les maladies intéressant uniquement les « grands » canaux biliaires intrahépatiques car celles-ci posent des problèmes diagnostiques et thérapeutiques proches des obstructions biliaires extra-hépatiques. Une cholestase intrahépatique peut ainsi être en rapport soit avec une maladie des voies biliaires intrahépatiques (MVBH), soit avec une altération, par des mécanismes divers, de la sécrétion hépatocyttaire de la bile sans lésion des canaux biliaires, au moins initialement. Cette classification des cholestases chroniques intrahépatiques, avec ou sans anomalies des canaux biliaires, a une pertinence clinique et la ponction-biopsie hépatique reste un examen important de la démarche diagnostique.

article reçu le 11 janvier 2017, accepté le 24 janvier 2017.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

Le terme de maladies cholestatiques chroniques est plus restrictif que celui de cholestase chronique. Il s'agit de l'ensemble des maladies capables d'évoluer, du fait de la cholestase, vers une phase terminale caractérisée par une cirrhose, des signes d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire. Ainsi, malgré l'existence d'une cholestase, les maladies caractérisées par une défaillance globale des fonctions de l'hépatocyte telles que les hépatites virales ou les maladies alcooliques du foie, ne rentrent pas dans ce cadre. Il est habituel de distinguer les maladies cholestatiques chroniques de l'adulte de celles de l'enfant. Seules seront traitées les maladies cholestatiques chroniques de l'adulte qui, le plus souvent, sont en rapport avec une maladie constitutionnelle ou acquise des voies biliaires intrahépatiques. Les deux causes principales sont la cholangite biliaire primitive (CBP), anciennement dénommée cirrhose biliaire primitive, et la cholangite sclérosante primitive (CSP) qui seront particulièrement développées. Plus que sur les aspects diagnostiques, les progrès récents concernant ces maladies ont été surtout accomplis dans l'évaluation non invasive de la fibrose (élastométrie impulsométrique) et dans le domaine de la physiologie des acides biliaires, permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques [2].

2. Tests de cholestase

Les tests de cholestase reflètent 1) le dommage des hépatocytes ou des cellules épithéliales biliaires induits par l'accumulation des acides biliaires; 2) les altérations fonctionnelles de la sécrétion biliaire.

2.1. Tests principaux de dommage cellulaire

2.1.1. Phosphatases alcalines

Famille d'iso-enzymes qui hydrolysent des esters de phosphate à pH alcalin, les phosphatases alcalines sont synthétisées dans le foie, l'os, l'intestin, le rein et le placenta. Leur activité enzymatique permettrait d'assurer la détoxification des endotoxines. Dans le foie, l'activité enzymatique a été identifiée dans la membrane plasmique (sinusoidale et canaliculaire) et le cytosol des hépatocytes. L'activité sérique augmente au cours de la grossesse (2 N aux 2^e-3^e trimestres). Dans le cadre des cholestases, l'augmentation de l'activité sérique résulte d'une augmentation de leur synthèse hépatique, qui serait induite par les acides biliaires, et résulterait d'un mécanisme post-transcriptionnel. Cela explique que lors d'une obstruction biliaire aiguë, les phosphatases alcalines puissent être normales alors que les transaminases sont augmentées. L'augmentation peut faire défaut en cas de cholangite sclérosante (jusqu'à 10 % des cas).

2.1.2. γ -glutamyl-transférase

La γ -glutamyl-transférase (γ -GT) catalyse le transfert du groupement γ -glutamyl de peptides comme le glutathion, sur d'autres acides aminés. Elle permet ainsi d'assurer un cycle du γ -glutamyl. La γ -GT est détectée dans de nombreux tissus. Dans le foie, l'enzyme est localisée dans les hépatocytes et tout le long de l'arbre biliaire.

L'expression la plus importante est celle des canaux biliaires. La γ -GT est le test sérique le plus sensible de maladies du foie au sens large. Cependant une augmentation isolée de la γ -GT est peu spécifique. Elle peut notamment être observée en cas de stéatose ou résulter d'une induction enzymatique par l'alcool ou les médicaments, en particulier la phénytoïne. En cas de cholestase, il existe une très bonne corrélation entre les activités sériques de γ -GT et de phosphatases alcalines. Les cholestases à γ -GT normale sont rares. Ce sont essentiellement les cholestases récurrentes bénignes et les cholestases familiales intra-hépatiques de type 1 et de type 2. En effet, ces maladies sont caractérisées par un défaut de sécrétion des acides biliaires au pôle canaliculaire des hépatocytes; il n'y a donc pas de lésions des cellules épithéliales biliaires [3].

2.2. Tests d'altération fonctionnelle de la sécrétion biliaire

2.2.1. Bilirubinémie

La bilirubine est un intermédiaire de dégradation de l'hème. Contrairement à la bilirubine conjuguée, sous forme de mono- ou de di-glucuronide, la bilirubine non conjuguée est insoluble dans l'eau et circule sous forme liée à l'albumine. La méthode de dosage la plus utilisée est basée sur une réaction avec le diazonium. Elle permet de doser directement la bilirubine non conjuguée (ou bilirubine directe), et la bilirubine totale en présence d'un activateur comme le méthanol. Cette méthode tend à surestimer la bilirubine conjuguée qui, normalement, n'excède pas 4 à 5 % de la bilirubine sérique totale (soit 1 μ mol/L), ce qui peut conduire à des erreurs d'interprétation, en cas d'hyper-bilirubinémie non conjuguée discrète liée par exemple à un syndrome de Gilbert. La bilirubinémie totale est normalement inférieure à 17 μ mol/L. Une hyper-bilirubinémie à prédominance non conjuguée peut résulter d'un polymorphisme ou de mutations du gène *ugt-1* qui code pour l'uridine-phosphate-glucuronosyl-transférase (*bili-UGT1*). Le polymorphisme est associé au syndrome de Gilbert (fréquent, sans gravité), et d'autres mutations, au syndrome de Crigler-Najjar (très rare, associé à un risque important de neuro-toxicité pendant la période néonatale). Au cours de la cholestase, l'hyper-bilirubinémie est à prédominance conjuguée, et n'excède pas 500 μ mol/L, en l'absence d'une hémolyse ou d'une insuffisance rénale associée. La bilirubinémie est influencée par la perfusion hépatique. C'est un test peu sensible de cholestase, qui a surtout une valeur pronostique dans les maladies cholestatiques chroniques, en particulier dans la CBP ou la CSP. L'hyper-bilirubinémie à prédominance conjuguée peut aussi résulter d'une anomalie génétique du transporteur canaliculaire MRP2 (« *Multi Drug Resistance Protein 2* »), au cours de syndrome de Dubin-Johnson. Dans ce cas, la concentration sérique des acides biliaires est normale.

2.2.2. Acides biliaires

La concentration sérique des acides biliaires, également influencée par la perfusion hépatique, est néanmoins un test beaucoup plus sensible de sécrétion biliaire que la bilirubinémie. Cela s'explique par le fait que le flux biliaire des acides biliaires est 100 fois supérieur à celui

de la bilirubine. C'est un test de cholestase couramment utilisé chez l'enfant et la femme enceinte [4]. Chez l'adulte, le dosage individuel des acides biliaires (par chromatographie et spectrométrie) est proposé dans les cas complexes (notamment chez l'enfant) et permet de vérifier la bonne observance du traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC).

2.2.3. Lipides

La cholestase s'accompagne d'une hypercholestérolémie en partie liée à une augmentation de synthèse de cholestérol, et de l'apparition d'une lipoprotéine anormale, la lipoprotéine X [5]. Une cholestase importante et prolongée peut entraîner un défaut d'absorption de la vitamine K qui est liposoluble. Ce déficit en vitamine K est responsable d'un allongement du temps de prothrombine par défaut de synthèse des facteurs de coagulation dépendants de la vitamine K (facteurs II, VII, IX, X), sans déficit du facteur V.

3. Manifestations clinico-biologiques et histologiques de la cholestase

La cholestase est initialement anictérique. Cette cholestase anictérique peut être asymptomatique ou entraîner un prurit et/ou une asthénie. Il existe une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines, de la γ -GT et des acides biliaires. L'activité des transaminases est modérément élevée. Une élévation importante (> 5 N) doit faire rechercher une pathologie associée. La cholestase devient ensuite ictérique caractérisée par l'apparition d'une jaunisse plus ou moins intense. Le prurit est fréquent mais non constant. Les selles sont décolorées et parfois graisseuses. Le TP peut être abaissé du fait d'une malabsorption de la vitamine K. Le facteur V est normal ou augmenté et ne baisse qu'au stade terminal de la maladie lorsque survient une insuffisance hépatocellulaire. Une cholestase prolongée entraîne un amaigrissement. Une pigmentation en rapport avec une accumulation de mélanine peut s'ajouter à l'ictère ; cette pigmentation se développe parfois lorsque l'ictère est peu intense, voire absent et peut être majorée par le grattage. Des xanthomes sous-cutanés secondaires à l'hypercholestérolémie peuvent se développer en particulier sur les paupières. La malabsorption de la vitamine A et de la vitamine E entraîne exceptionnellement des symptômes chez l'adulte. L'ostéopénie est par contre fréquente mais la malabsorption de la vitamine D ne joue pas un rôle important. Il s'agit en effet essentiellement d'une ostéoporose. Cette ostéopénie peut être asymptomatique ou entraîner des douleurs osseuses, des tassements vertébraux et des fractures. Une cholestase prolongée entraîne le développement d'une fibrose hépatique. Plusieurs facteurs sont à l'origine de cette fibrose qui débute dans l'espace porte : distension mécanique des voies biliaires et/ou infection bactérienne de l'arbre biliaire en cas d'obstruction des canaux biliaires de gros calibre et surtout action cytotoxique des acides biliaires détergents qui s'accumulent en cas de cholestase quelle qu'en soit l'origine. La toxicité des acides biliaires a été bien caractérisée *in vivo* et *in vitro*. Cette fibrose peut devenir extensive et aboutir à une cirrhose

Tableau I - Causes de cholestase chronique intrahépatique de l'adulte.

Non obstructives :
<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes : endotoxémie, sepsis • Variants cholestatiques des hépatites virales ou alcooliques, NASH • Toxiques : médicaments, nutrition parentérale • Syndrome paranéoplasique : maladie de Hodgkin • Maladies génétiques : Wilson, syndromes cholestatiques familiaux (dont CRB) • Grossesse : cholestase gravidique • Pathologies infiltratives : malignes (hémopathies et métastases), amylose, granulomatoses, maladies de surcharge • Malformations de la plaque ductale • Hyperplasie nodulaire régénérative • Maladies vasculaires chroniques (foie cardiaque, syndrome de Budd-Chiari, maladie veino-occlusive) • Cirrhoses (de toute cause)
Maladies des petits canaux biliaires :
Primitives
<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite biliaire primitive • Cholangite sclérosante primitive • Ductopénie idiopathique de l'adulte
Étiologie spécifique
<ul style="list-style-type: none"> • Cholestase médicamenteuse • Cholangite sclérosante secondaire • Rejet de greffe hépatique • Déficiences génétiques : déficit ABCB4, protoporphyrie érythropoïétique
Maladies systémiques
<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoïdose • Mucoviscidose • Maladie du greffon contre l'hôte • Pathologie maligne
<p>Abréviations : NASH, stéatohépatite non-alcoolique ; CRB, cholestase récurrente bénigne.</p>

biliaire dite secondaire dont la conséquence principale est une hypertension portale. L'insuffisance hépatocellulaire n'apparaît qu'à un stade tardif et peut être associée de façon apparemment paradoxale à une diminution de l'activité des phosphatases alcalines dont l'élévation reflète une augmentation de la synthèse. L'ascite est peu fréquente. Lorsque le diagnostic étiologique n'a pu être porté sur des arguments cliniques ou biologiques (voir plus bas), la ponction biopsie hépatique est un examen important dans la prise en charge des patients ayant une cholestase anictérique [6]. Comme déjà indiqué, une cholestase chronique peut être secondaire à une maladie des voies biliaires mais d'autres maladies ou lésions peuvent également en être la cause (**tableau I**). Un des points essentiels de l'examen anatomo-pathologique est de pouvoir suggérer ou non l'existence d'une maladie des voies biliaires intrahépatiques [7]. Le pathologiste devra rechercher des signes d'une maladie des petites voies biliaires, c'est-à-dire une cholangite soit destructrice non

Tableau II - Les lésions biliaires caractéristiques et leurs principales étiologies en dehors du contexte de transplantation.

1. Cholangite destructrice non suppurée
<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite biliaire primitive • Cholangite sclérosante primitive • Hépatite auto-immune • Hépatite médicamenteuse • Hépatite chronique virale C • Sarcoïdose
2. Cholangite fibreuse oblitérante
<ul style="list-style-type: none"> • Cholangite sclérosante primitive • Cholangite sclérosante secondaire • Sarcoïdose
3. Autres Cholangites (très rares)
<ul style="list-style-type: none"> • Cholangites « malignes » <ul style="list-style-type: none"> - Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens - Mastocytose systémique - Histiocytose langerhansienne • Cholangite à neutrophiles (N) : dermatoses N
4. Malformations de la plaque ductale (fibrose hépatique congénitale)

suppurée (de type lymphocytaire ou granulomateux), soit fibreuse oblitérante soit encore (exceptionnellement) d'un autre type (**tableau II**), et/ou une ductopénie définie par une diminution significative du nombre de canaux biliaires dans les espaces porte. Dans d'autres cas, la biopsie hépatique mettra en évidence des lésions n'intéressant pas les canaux biliaires (**tableau III**). Dans cette dernière situation, les mécanismes proposés pour expliquer la cholestase font intervenir une compression occulte des canaux biliaires et/ou une altération fonctionnelle des transporteurs hépatocytaires sous l'action de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-1, IL-6). La ponction biopsie hépatique permet également de déterminer le stade histologique de la maladie, notamment en termes de fibrose bien que de nouveaux outils soient désormais disponibles. En effet, l'élastométrie impulsométrique du foie (Fibroscan®) permet d'apprécier la souplesse (et inversement la dureté) du foie et constitue une méthode non invasive bien validée d'évaluation de la fibrose au cours de l'hépatite chronique C. Dans la CBP et la CSP, il a été montré que les valeurs du Fibroscan® étaient non seulement corrélées à la fibrose

Tableau III - Principales causes de cholestase chronique sans lésions des canaux biliaires.

- Infiltration tumorale diffuse (lymphome, carcinome mammaire, mélanome...)
- Amylose
- Lésions vasculaires (foie cardiaque, maladie veino-occlusive, syndrome de Budd-Chiari)
- Hyperplasie nodulaire régénérative
- Granulomes épithélioïdes

histologique (bien que d'autres éléments interviennent) mais avaient aussi une valeur pronostique en termes de survie sans complications hépatiques [8, 9]. En particulier, une augmentation au cours de l'évolution a une forte valeur pronostique défavorable. Une évaluation régulière (annuelle) par Fibroscan apparaît donc indiquée dans le suivi des CBP et CSP.

4. Principales maladies cholestatiques chroniques

4.1. Cholangite biliaire primitive

La cholangite biliaire primitive (CBP), auparavant nommée cirrhose biliaire primitive, est une maladie chronique du foie de nature auto-immune, affectant principalement la femme d'âge moyen. Sa prévalence habituelle est de 15 à 20 pour 100 000 habitants. Sa fréquence dans les familles de malades atteints est beaucoup plus élevée, de l'ordre de 4 %. Son diagnostic est en général assez simple. Cependant, certaines formes atypiques (phosphatases alcalines normales, anticorps anti-mitochondries négatifs ou forme frontière avec l'hépatite auto-immune) peuvent encore poser des problèmes diagnostiques.

4.1.1. Diagnostic

Le diagnostic de CBP est fondé sur les 3 critères suivants : 1) signes biochimiques de cholestase avec une augmentation des phosphatases alcalines du sérum depuis au moins 6 mois ; 2) présence d'anticorps anti-mitochondries ; 3) signes histologiques de cholangite chronique non suppurative avec atteinte des voies biliaires de petit et moyen calibre à la biopsie hépatique. On considère que le diagnostic peut être posé si au moins deux de ces critères sont présents [10]. Les anticorps anti-mitochondries sont un critère majeur : ils sont présents chez 90-95 % des malades et ont une très bonne spécificité (bien que non absolue). Les anticorps anti-nucléaires de type cerclés (correspondant parfois à des anti-gp210) ou de type « multiple nuclear dots » (anti-Sp100) ont une forte spécificité (> 90 %) pour le diagnostic de CBP mais une faible sensibilité (< 25 %). Ils peuvent être présents en l'absence des anticorps anti-mitochondries. La biopsie hépatique n'est donc pas nécessaire au diagnostic si les auto-anticorps spécifiques sont présents.

4.1.2. Histoire naturelle

Le terme de cirrhose est inapproprié car la cirrhose proprement dite est absente pendant la plus grande partie de l'évolution, ce qui a motivé le changement de nom, notamment à la demande des patients. La progression de la maladie est variable d'un malade à l'autre. Cependant, on peut schématiquement distinguer 3 phases : une phase préclinique asymptomatique pouvant durer plusieurs années ; une phase clinique durant habituellement 5 à 10 ans, marquée par l'apparition d'une fatigue, d'un prurit et la constitution d'une cirrhose ; enfin une phase terminale caractérisée par une hyper-bilirubinémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/l}$ et les complications de la cirrhose, notamment l'ascite et les hémorragies digestives. La CBP dans sa forme symptomatique est une maladie évolutive

et sévère. En effet, la survie à 5 ans est d'environ 70 %, variant selon les études entre 50 % et 85 %. Il a été rapporté que, en 4 ans d'évolution, la moitié des malades diagnostiqués à un stade histologique précoce développaient une cirrhose histologique [11]. Le pronostic des formes asymptomatiques est moins établi. On considère que 40 à 50 % deviennent symptomatiques en 6 ans. Un certain nombre de variables ont été identifiées comme ayant une valeur pronostique pour la survie des malades atteints de CBP. La première et principale variable trouvée est la bilirubinémie [12]. L'existence d'une fibrose extensive ou d'une cirrhose a été aussi clairement identifiée comme facteur pronostique. En pratique clinique, le traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) étant le traitement de première intention (voir plus bas), la réponse biochimique à l'AUDC (habituellement basée sur la bilirubinémie, les phosphatases alcalines et les transaminases) a été identifiée comme étant le principal facteur pronostique [13]. Comme déjà indiqué, la dureté du foie mesurée par élastométrie est un facteur pronostique complémentaire.

4.1.3. Formes particulières de CBP

CBP sans anticorps anti-mitochondries

Dans cette situation, d'autres anticorps anti-tissus sont habituellement présents (anticorps antinucléaires et/ou anti-muscles lisses) et la CBP est alors appelée cholangite auto-immune [14]. Ces deux termes sont donc pratiquement synonymes. Avant de porter ce diagnostic, il est essentiel d'éliminer les autres maladies des voies biliaires intrahépatiques. Fait important, ces CBP séronégatives ont le même profil clinique, biologique, histologique et évolutif (y compris sous AUDC) que les CBP habituelles (anticorps anti-mitochondries positifs).

«Overlap syndrome»

Il existe des formes mixtes cholangite biliaire primitive/hépatite auto-immune encore appelées «*overlap syndrome*» [15]. En effet, une hépatite auto-immune peut précéder, accompagner ou compliquer l'évolution d'une CBP. Cependant, il n'y a pas de consensus en termes de critères diagnostiques. En pratique, les signes devant faire suspecter une hépatite auto-immune sont : 1) une élévation de l'activité des amino-transférases supérieure à 5 N, 2) une élévation des IgG supérieure à 2 N ou la présence d'anti-muscles lisses de spécificité anti-actine, 3) des lésions inflammatoires péri-portales et lobulaires marquées. Le diagnostic d'«*overlap syndrome*» cirrhose biliaire primitive/hépatite auto-immune peut être retenu lorsqu'au moins 2 des critères de CBP et 2 des critères d'hépatite auto-immune sont présents. L'expérience de l'hôpital Saint-Antoine a montré les faits suivants chez les malades ayant une CBP : i) l'association à une hépatite auto-immune n'est pas rare soit 9 % en utilisant les critères sus-cités, ii) des poussées d'hépatite auto-immune sont possibles spontanément ou sous AUDC, iii) un traitement combiné AUDC/corticoïdes est le plus souvent nécessaire [16]. Ces formes mixtes peuvent représenter une cause importante et méconnue de résistance à l'AUDC.

CBP sans cholestase

Une dernière situation particulière est la découverte fortuite d'anticorps anti-mitochondries en l'absence de cholestase biologique [17]. La biopsie hépatique, si elle est

réalisée, montre alors le plus souvent des lésions biliaires typiques ou compatibles avec une CBP. Un suivi très prolongé (18 ans) a permis de montrer qu'une cholestase et des symptômes apparaissaient chez la quasi-totalité de ces malades. Cependant, l'évolution est très lente sur le plan histologique et aucun décès de cause hépatique n'a été observé. Cette forme «*cholestase négative*» pourrait correspondre soit à un stade très précoce de l'ensemble des CBP, soit à un sous-groupe ayant une histoire naturelle différente.

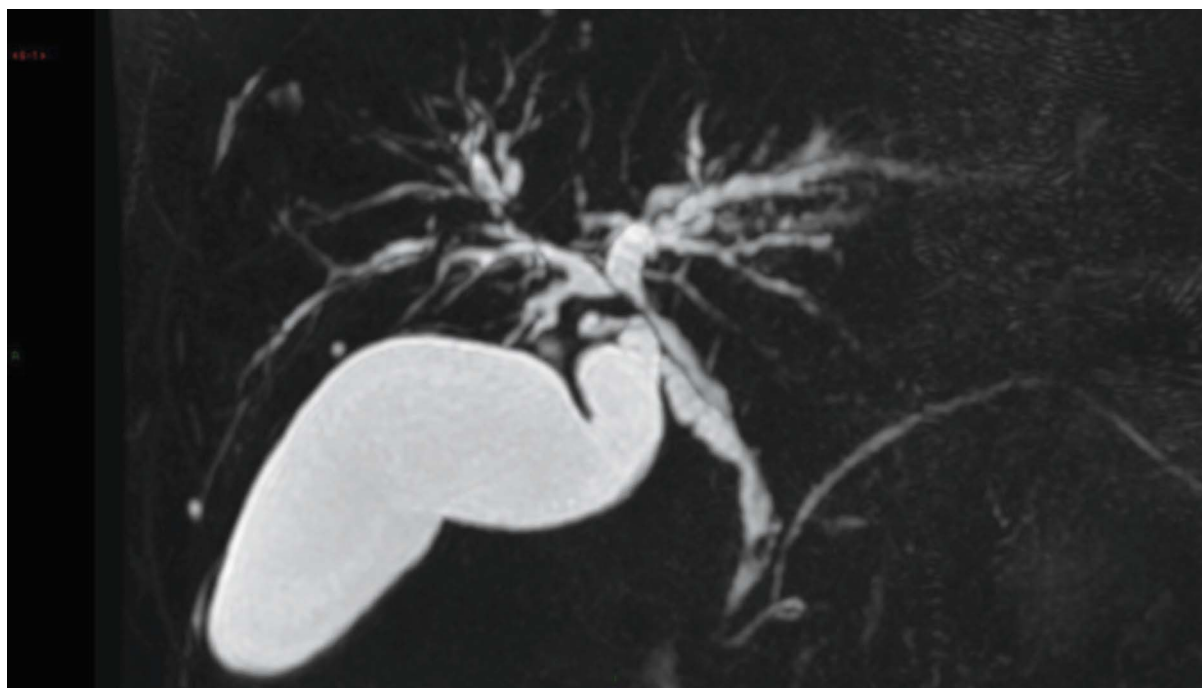
4.2. Cholangite sclérosante primitive

Les cholangites sclérosantes sont des maladies caractérisées par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extra hépatiques [18]. La cholangite sclérosante primitive (CSP), de cause non déterminée, est une affection cholestatique chronique évoluant le plus souvent vers la cirrhose et les complications terminales des hépatopathies. De nombreux aspects de cette maladie restent inconnus ou imprécis. La CSP est une maladie du sujet jeune (âge habituellement inférieur à 40 ans au moment du diagnostic) touchant plutôt l'homme (environ 2/3 des cas). Contrairement à la CBP, cette maladie peut atteindre l'enfant. Tous les groupes ethniques peuvent être touchés. Une caractéristique importante est son association fréquente (2/3 des cas en France, > 80 % en Scandinavie) à une colite inflammatoire (rectocolite hémorragique (RCH) principalement). La prévalence exacte de la CSP n'est pas connue mais est estimée entre 6 et 10/100 000 chez les sujets caucasiens [19].

4.2.1. Aspects particuliers du diagnostic

Le diagnostic repose classiquement sur la présence de 4 principaux types de signes : 1) biologiques (cholestase), 2) radiologiques (anomalies des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques), 3) histologiques (cholangite fibreuse et oblitérante) et 4) association à une autre maladie, et en particulier à une maladie inflammatoire du côlon (MICI). L'ensemble de ces 4 signes n'est observé que dans les formes caricaturales et le diagnostic de CSP peut être retenu en présence d'une cholestase chronique et d'anomalies typiques des voies biliaires en cholangio-IRM en l'absence de cause de cholangite sclérosante secondaire (CSS) [10]. Les principales causes de CSS à rechercher sont les suivantes : lithiase de la voie biliaire principale, antécédents de chirurgie biliaire, injection de produit caustique dans les voies biliaires, cholangite à IgG4 (voir plus bas), infection VIH ou atteinte ischémique. À nouveau, la biopsie hépatique n'est pas indispensable dans les formes typiques. La lésion histologique la plus évocatrice, la cholangite fibreuse et oblitérante, est absente dans plus de 2/3 des cas du fait de la répartition hétérogène des lésions à l'intérieur du foie. Le plus souvent, sont donc observées des lésions simplement «*compatibles*» avec le diagnostic de maladie des voies biliaires : inflammation portale péri-biliaire, aspect discrètement atrophique des canaux biliaires sans fibrose péri-canaulaire, réaction (prolifération) ductulaire ou encore ductopénie. Pour éviter de porter par excès le diagnostic de CSP, la discussion des autres diagnostics possibles doit être très soigneuse.

Figure 1- Cholangio-IRM d'une CSP. Sténoses et dilatations multiples des voies biliaires intra et extra-hépatiques.



© Courtoisie du Pr L.Arrivé

Il faut noter que la corrélation entre les signes biologiques, histologiques et radiologiques est faible. La mise en évidence d'anomalies des voies biliaires reste l'élément clé du diagnostic malgré l'existence de formes particulières (cf. *infra*). L'examen de référence est l'opacification directe des voies biliaires, le plus souvent par cathétérisme rétrograde endoscopique. Les anomalies observées sont des sténoses souvent longues, parfois multiples, typiquement sans dilatation d'amont nette; un aspect en chapelet est très évocateur; des irrégularités murales, voire des aspects diverticulaires sont possibles. L'atteinte est le plus souvent intra et extra-hépatique, rarement uniquement intra-hépatique (< 20 %) ou uniquement extra-hépatique (< 10 %). Cependant le cathétérisme rétrograde endoscopique est techniquement difficile et a une morbidité certaine puisque, pratiqué à visée diagnostique, le taux de complications peut atteindre 12 % chez les malades ayant une CSP. Il est désormais possible de visualiser les voies biliaires par un examen non invasif, la cholangio-IRM ou bili-IRM (**figure 1**). Malgré quelques limitations la cholangio-IRM est devenue l'examen de première intention, le cathétérisme rétrograde n'étant pratiqué qu'en cas de difficulté diagnostique ou à visée thérapeutique.

L'absence d'association cliniquement patente à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) doit faire réaliser systématiquement une coloscopie avec biopsies, car la colite est souvent peu active, voire totalement latente bien qu'il s'agisse d'une pancolite de façon quasi-constante [20]. La présence d'une MICI est un très fort argument (mais non absolu) en faveur du caractère primitif de la cholangite sclérosante.

4.2.2. Histoire naturelle de la cholangite sclérosante primitive

L'évolution de la CSP se fait habituellement vers l'aggravation. Dans les études anciennes, la médiane de survie était de 9-12 ans après l'affirmation du diagnostic mais elle atteint désormais 18, voire 21 ans dans les séries récentes [19]. Différents modèles pronostiques ont été proposés. Dans l'étude comportant le plus grand nombre de malades, les facteurs pronostiques identifiés étaient l'âge, la bilirubinémie, le stade histologique et la présence d'une splénomégalie. Une concentration sérique des phosphatases alcalines inférieure à 1,5 fois la normale semble associée à un meilleur pronostic. Le type et la sévérité des anomalies biliaires jouent probablement un rôle mais une classification simple et reproductible reste à définir. Il existe toutefois une grande variabilité individuelle et l'utilisation des modèles pronostiques est déconseillée pour un patient donné [21]. Des données récentes suggèrent que la dureté du foie mesurée par élastométrie (Fibroscan) est un marqueur fiable de fibrose sévère et surtout un facteur pronostique majeur [9]. La CSP et la maladie inflammatoire du côlon évoluent chacune pour leur propre compte. Cependant, pour les rectocolites hémorragiques, l'association à une CSP est un facteur de risque particulier de survenue d'un adénocarcinome du côlon [22]. Un autre fait majeur est la survenue d'un cholangio-carcinome (CC), de topographie majoritairement hilair. Sa prévalence est habituellement estimée à 10-20 %. Les grandes séries médicales suggèrent que l'incidence annuelle (au-delà de la première année suivant le diagnostic de CSP) du CC est en fait relativement faible, de l'ordre de 0,6 à 1,5 % [23]. Aucun facteur prédictif de survenue d'un CC

n'a été clairement mis en évidence. Le CC n'est pas nécessairement une complication observée dans les CSP évoluées. Le diagnostic du CC est extrêmement difficile en raison des anomalies préexistantes des voies biliaires. Une aggravation clinique ou biologique peut survenir en l'absence de tout CC. Le risque majoré de cancer biliaire concerne également la vésicule biliaire et sa paroi doit donc être soigneusement examinée sur les différents examens d'imagerie. Le CC développé sur CSP a un pronostic très mauvais et constitue classiquement une contre-indication à la transplantation hépatique. Les marqueurs tumoraux sériques utilisés en pratique clinique sont l'ACE et surtout le CA 19-9. Cependant la performance diagnostique de ces marqueurs est faible. En outre, une élévation importante du CA 19-9 peut être en rapport avec une cholestase bénigne intra- ou extra-hépatique (notamment en cas d'angiocholite). Chez les patients avec sténose biliaire dominante, les examens les plus performants pour établir le diagnostic de CC sont la cytologie sur brossage et surtout les biopsies endo-biliaires lors d'une cholangiographie rétrograde voire d'une cholangioscopie.

4.2.3. Formes particulières de cholangite sclérosante primitive

Cholangite sclérosante primitive des petits canaux biliaires

Une image histologique de cholangite sclérosante peut être observée en l'absence d'anomalie radiologique des voies biliaires. Le diagnostic de CSP des petits canaux biliaires (« *small-duct primary sclerosing cholangitis* »), ancienne « péri-cholangite », est classiquement retenu si les critères suivants sont réunis : cholestase biologique, histologie compatible avec une CSP, cholangiographie normale, association à une MICI et absence d'autres causes de cholestase [24]. Cependant, les séries récentes ne retiennent plus comme nécessaire l'association à une MICI. Cette forme fait discuter les autres causes de cholestase à voies biliaires macroscopiquement normales et en particulier la CBP, la sarcoïdose et les cholangites médicamenteuses voire les déficits MDR3 [10]. La prévalence est estimée à environ 10 % de l'ensemble des CSP. Une atteinte secondaire des grands canaux biliaires semble relativement rare puisque rapportée seulement dans environ 15 % des cas après un suivi moyen d'une dizaine d'années [25]. Le pronostic à long terme semble bon et aucun cas de CC n'a été décrit.

Forme mixte cholangite sclérosante primitive – hépatite auto-immune

Chez l'enfant ou l'adulte jeune, des éléments évocateurs d'hépatite auto-immune (HAI) peuvent être présents. Le diagnostic est suspecté sur les critères biologiques, immunologiques et histologiques habituels de HAI comme dans les formes mixtes CBP/HAI. Chez l'adulte jeune, des observations convaincantes d'association CSP/HAI (« *overlap syndrome* » des Anglo-Saxons) ont été rapportées mais les principales données sont pédiatriques. En effet, la réalisation systématique d'une cholangiographie chez des enfants ayant des anomalies des tests hépatiques associées à la présence d'autoanticorps a permis de montrer des anomalies des voies biliaires dans la moitié des cas, y compris en l'absence de cholestase biologique. Le terme de cholangite sclérosante auto-immune a été proposé [26]. Sauf dans les formes caricaturales, les critères

diagnostiques de ces formes mixtes ne sont pas encore bien établis. Les données histologiques (biopsie hépatique) sont indispensables. Le traitement optimal de ces formes n'est pas établi mais une corticothérapie (éventuellement associée à l'azathioprine) est recommandée [10, 21].

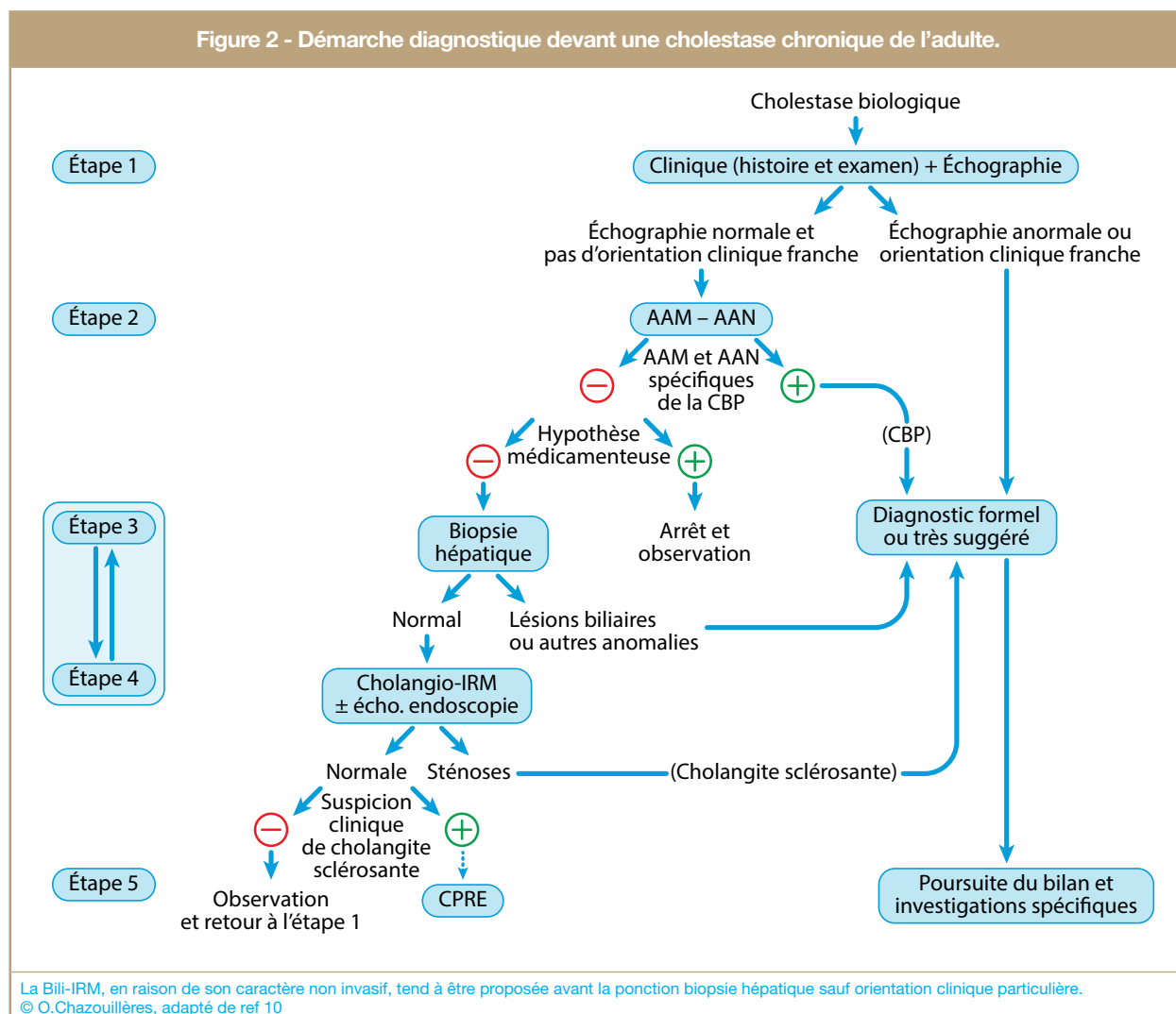
Le cas particulier de la cholangite à IgG4

Cette forme très particulière est d'identification récente [27] et a été décrite sous différentes appellations : en particulier pancréato-cholangite sclérosante, cholangite sclérosante auto-immune. Cette maladie sténosante des voies biliaires a typiquement les caractéristiques suivantes : augmentation des IgG4 sériques, infiltration des voies biliaires par des plasmocytes à IgG4, atteinte préférentielle des voies biliaires extra-hépatiques, association fréquente à une autre maladie fibrosante et en particulier à la pancréatite auto-immune de type 1 (> 50 %) et surtout régression spectaculaire des sténoses biliaires sous corticoïdes. On sait désormais que des formes sans affection pancréatique associée peuvent être observées et l'association avec la RCH a été décrite. La présence d'une MICI ne permet donc pas d'éliminer formellement une cholangite à IgG4. En pratique, le diagnostic doit être évoqué systématiquement (donc un dosage d'IgG4 demandé) et encore plus impérativement devant un début brutal (ictère franc) chez un homme de plus de 50 ans et bien sûr en cas d'anomalies pancréatiques. En l'absence de maladie pancréatique associée, le diagnostic est souvent difficile d'autant plus que l'augmentation des IgG4 n'est ni constante ni spécifique... En raison de sa pathogénie (possiblement auto-immune voire allergique) et de sa réponse aux corticoïdes, la cholangite à IgG4 tend désormais à être considérée comme une entité à part (cholangite sclérosante secondaire) plutôt qu'une forme clinique de CSP.

4.3. Cholangites médicamenteuses

Les lésions chroniques des petits canaux biliaires de cause médicamenteuse font habituellement suite à des lésions canalaïres aiguës souvent associées à une nécrose hépatocytaire. L'interruption du traitement en cause est suivie dans la majorité des cas d'une disparition des symptômes en 2 à 3 semaines et d'une normalisation des tests hépatiques en 1 à 3 mois. Ce n'est que dans moins de 10 % des cas que la cholestase va se prolonger. Deux types anatomo-cliniques sont décrits en fonction de la sévérité de l'atteinte biliaire [28]. La forme majeure est rare et est caractérisée par un prurit et un ictère persistant ou s'aggravant. Histologiquement, les lésions observées sont une ductopénie, une infiltration inflammatoire polymorphe (lymphocytes et polynucléaires) modérée et une réaction ductulaire [29]. La fibrose est modérée ou absente. Dans les trois quarts des cas, l'ictère finit par disparaître parfois après plusieurs années et les tests hépatiques se normalisent très lentement. Dans un quart des cas, l'évolution n'est pas favorable et se fait vers la constitution d'une cirrhose biliaire. La forme mineure est très majoritaire. L'évolution est plus rapide et toujours favorable. Les principaux médicaments incriminés sont les neuroleptiques du type phénothiazine en particulier la chlorpromazine, les antidépresseurs tricycliques, les dérivés arsenicaux et l'ajmaline. Le rôle des autres médicaments est beaucoup plus anecdotique. Les antibiotiques de la famille des bêta-lactamines

Figure 2 - Démarche diagnostique devant une cholestase chronique de l'adulte.



et des macrolides peuvent être à l'origine de cholangite aiguë mais rarement de cholangite chronique. Les mécanismes en cause dans ces cholangites médicamenteuses chroniques sont mal connus. Il existe toutefois des arguments en faveur d'une origine immuno-allergique.

4.4. Autres maladies des voies biliaires intrahépatiques

4.4.1. Sarcoïdose

Une cholangite destructrice granulomateuse, plus rarement une cholangite fibreuse oblitérante ou encore une ductopénie peuvent être observées [30]. Les arguments en faveur du diagnostic de sarcoïdose sont l'intensité de la granulomatosse intra-lobulaire et surtout l'existence de manifestations extra-hépatiques. Il peut être difficile de porter un diagnostic de certitude d'autant plus que des associations sarcoïdose-CBP ou -CSP ont été rapportées.

4.4.2. Ductopénie idiopathique de l'adulte

Il s'agit d'une affection rare et probablement hétérogène incluant la paucité non syndromique de l'enfant se révélant à l'âge adulte, la cholangite sclérosante primitive des petites voies biliaires, la cirrhose biliaire primitive séronégative...

Environ la moitié évolue vers la cirrhose biliaire, surtout si révélée avant 40 ans, et l'autre moitié a une évolution moins sévère [31].

4.5. Démarche diagnostique

Cette démarche est indiquée dans la **figure 2**. Ce schéma propose une hiérarchie des examens basée sur la prévalence des différentes maladies des voies biliaires intrahépatiques et sur le rapport bénéfice/risque des examens. La ponction biopsie hépatique reste proposée car elle permet d'apporter des arguments soit en faveur d'une maladie des voies biliaires intrahépatiques soit au contraire en faveur d'une maladie non biliaire, par exemple en mettant en évidence une hyperplasie nodulaire régénérative observée au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de l'insuffisance cardiaque ou de la maladie de Rendu-Osler... La Bili-IRM, en raison de son caractère non invasif, est habituellement proposée avant la ponction biopsie hépatique sauf orientation clinique particulière. Par conséquent et en raison de sa morbidité et du développement de la Bili-IRM, la place du cathétérisme rétrograde endoscopique dans une indication purement diagnostique est désormais très réduite. Après qu'un diagnostic formel ou très probable est porté, d'autres examens peuvent être nécessaires pour faire le bilan de la maladie.

Par exemple, un diagnostic de CBP peut être fait sans ponction biopsie hépatique mais celle-ci est importante pour évaluer le stade de la maladie et son pronostic.

4.6. Principes du traitement

Le traitement médical de base reste représenté par l'AUDC bien que, grâce aux progrès dans la connaissance du rôle et du métabolisme des acides biliaires, de nouvelles classes médicamenteuses prometteuses soient en cours d'évaluation. Ces nouveaux agents anti-cholestatiques comprennent i) les agonistes des récepteurs nucléaires : « *Farnesoid X Receptor* » (FXR), « *Retinoid X Receptor* » (RXR), « *Pregnane X Receptor* » (PXR), « *Glucocorticoid Receptor* » (GR), « *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α* » (PPAR α) and « *Vitamin D Receptor* » (VDR) qui sont des modificateurs transcriptionnels de la formation de bile, ii) les agonistes de TGR5, récepteur membranaire des acides biliaires exprimé dans différents tissus, iii) les inhibiteurs du transporteur apical iléal des acides biliaires (ASBT), iii) les dérivés du « *FXR-induced Fibroblast Growth Factor 19* » (FGF19) qui est synthétisé dans l'iléon sous l'action des acides biliaires et diminue la synthèse des acides biliaires au niveau hépatocytaire indépendamment de l'action des agonistes de FXR et iiiii) le norUDCA, un 23-C homologue de l'AUDC avec des propriétés physicochimiques et thérapeutiques particulières [32]. L'objectif général est de diminuer la surcharge hépatocytaire en acides biliaires. De plus, certains de ces agents ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrosantes et métaboliques d'intérêt potentiel dans les stéato-hépatites non alcooliques. En cas de maladie de système ou d'une étiologie spécifique (**tableau I**), un traitement particulier peut être nécessaire. Le traitement de la CBP sera pris comme type principal de description.

4.6.1. Traitement par l'AUDC

Après administration orale, l'AUDC est absorbé dans l'intestin, conjugué dans le foie à la glycine et à la taurine et sécrété dans la bile. Il est soumis à un cycle entéro-hépatique après réabsorption active au niveau de l'iléon. À la posologie de 13-15 mg/kg/J, il devient l'acide biliaire prédominant dans le sérum et la bile.

Très schématiquement les effets anti-cholestatiques de l'AUDC peuvent être expliqués par les mécanismes suivants [33] :

- une diminution des concentrations sanguines et hépatiques des acides biliaires toxiques en favorisant leur excrétion biliaire d'une part et en inhibant leur réabsorption intestinale d'autre part ;
- une augmentation de la sécrétion hydro-électrolytique épithéliale biliaire, en particulier des bicarbonates ;
- un effet cyto-protecteur par action sur les membranes cellulaires et par effet anti-apoptotique (concernant les hépatocytes et les cellules biliaires).

À la posologie de 13-15 mg/kg/J, l'AUDC améliore de façon quasi constante les tests biochimiques hépatiques. Cependant, à cette posologie, l'AUDC, en termes de survie sans transplantation, a une efficacité a) démontrée seulement au cours de la CBP [34], b) incertaine au cours de la CSP, avec même un effet délétère à très fortes doses (28-15 mg/kg/J) [35]

Tableau IV - Indications de l'AUDC selon l'AMM.

Indications	Posologies
Cholangite biliaire primitive	13 à 15 mg/kg/jour
Cholangite sclérosante primitive	15 à 20 mg/kg/jour (20 mg/kg/jour max)
Cholestase intra-hépatique familiale progressive de type III	20 à 30 mg/kg/jour
Cholestase chronique de la mucoviscidose	20 à 30 mg/kg/jour
Cholestase gravidique symptomatique	10 à 20 mg/kg/jour (<1000 mg/j)
Lithiase biliaire du syndrome LPAC (« Low Phospholipid Ass Cholelithiasis »)	≤ 5 à 10 mg/kg/jour
Lithiase biliaire cholestérolique symptomatique	5 à 10 mg/kg/ jour

et c) probable mais non démontrée en raison des faibles effectifs au cours des autres maladies cholestatiques chroniques. Les indications de l'AUDC reconnues par l'AMM sont indiquées dans le **tableau IV**.

Au cours de la CBP, l'administration d'AUDC améliore les tests hépatiques : activité des amino-transférases, de la GGT, des phosphatases alcalines, de la bilirubinémie, concentration des immunoglobulines, notamment IgM, dès les 6 premiers mois. Une diminution du prurit peut également être observée. Histologiquement, l'AUDC ralentit significativement la progression de la fibrose chez les malades ayant une forme précoce. Les tests hépatiques sont normalisés complètement ou quasi complètement par l'AUDC chez environ la moitié des malades et fortement améliorés dans un quart des cas. La normalisation des tests hépatiques est associée à un arrêt de la progression histologique de la maladie. Dans les formes précoces de la maladie, stade histologique I-II ou bilirubinémie < 34 $\mu\text{mol/L}$, l'AUDC peut être prescrit d'emblée à la posologie de 13-15 mg/kg/J et doit être poursuivi sans interruption. Par contre chez les malades ayant un prurit, une bilirubinémie élevée, une ductopénie sévère ou une cirrhose, il est recommandé de commencer le traitement à faible dose (200 mg/J) afin d'éviter une augmentation brutale des acides biliaires pouvant être à l'origine d'une aggravation de la maladie. La dose optimale est atteinte progressivement en 3 à 6 mois en prenant soin de vérifier régulièrement la bilirubinémie et si possible la concentration sérique des différents acides biliaires. Globalement, l'AUDC a transformé le pronostic de la CBP.

4.6.2. Traitements complémentaires

Prurit invalidant

Malgré un niveau de preuves globalement faible et conjointement au traitement de la cholestase (levée d'un obstacle biliaire, AUDC...), l'attitude suivante peut être proposée selon les recommandations de la société européenne d'hépatologie [10].

- 1^{re} ligne : cholestyramine (4-16 g/j) (associée éventuellement à la prise d'antihistaminiques au coucher)
- 2^e ligne : rifampicine (150 à 600 mg/j)

- 3^e ligne : antagonistes des opiacés (naltrexone, jusqu'à 50 mg/j)
- 4^e ligne : sertraline (jusqu'à 100 mg/j)
- 5^e ligne : « approches expérimentales » : photothérapie, ou procédés invasifs comme la dialyse à l'albumine (système MARS), ou encore le drain naso-biliaire. Le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement évalué avant de les proposer.
- dernière ligne : transplantation hépatique à ne proposer qu'exceptionnellement en l'absence de signes de maladie grave du foie et uniquement pour un prurit restant intolérable après échec de l'ensemble des autres traitements.

Le passage à la ligne suivante est fait en cas d'inefficacité ou d'intolérance.

Hypertension portale

Les règles thérapeutiques sont identiques à celles appliquées dans les autres hépatopathies.

Aspects particuliers de la CBP

Environ un quart des patients traités par AUDC sont peu ou pas améliorés. Les principales causes de « résistance » à l'AUDC sont une maladie évoluée, une mauvaise observance ou un « overlap syndrome » CBP/HAI. En cas d'overlap certain, l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes ± azathioprine) peut être recommandée malgré l'absence d'essai contrôlé [16]. C'est dans les autres situations de mauvaise réponse à l'AUDC que les nouveaux agents doivent être envisagés notamment les agonistes de PPAR α et de FXR, c'est-à-dire respectivement les fibrates et l'acide obéticholique qui sont les mieux évalués à l'heure actuelle. Les fibrates (fénofibrate ou bézafibrate) ont des propriétés anti-cholestatiques par leur action anti-inflammatoire, la diminution de la synthèse des acides biliaires et l'augmentation de la sécrétion biliaire des phospholipides [36]. De nombreuses études, en particulier au Japon, ont montré que les fibrates, soit isolément, soit en association à l'AUDC avaient un effet bénéfique sur les tests hépatiques (soit normalisation, soit amélioration franche) [37]. De plus, la diminution du prurit est habituelle. Bien que ces résultats soient impressionnants, il n'y a pas d'évaluation rigoureuse disponible (absence d'essai randomisé de grande envergure) et les fibrates n'ont pas encore d'AMM dans les maladies cholestatiques. Toutefois, les résultats d'un grand essai de phase 3 (étude BEZURSO) évaluant l'effet de l'adjonction de bézafibrate (400 mg/j) à l'AUDC devraient être connus courant 2017.

L'acide obéticholique (AOC) est un puissant agoniste FXR modifiant la circulation entéro-hépatique des acides biliaires et réduisant leur synthèse. Un grand essai randomisé a récemment montré un effet bénéfique sur des critères biologiques (phosphatases alcalines et bilirubine) de l'adjonction de l'AOC à l'AUDC [38]. Un effet secondaire important est toutefois la majoration du prurit bien que l'utilisation de doses faibles (5 à 10 mg/j) semble en diminuer l'incidence. L'utilisation de l'AOC a été récemment autorisée aux Etats Unis et en Europe.

Aspects particuliers de la CSP

Un traitement associé à l'AUDC peut être proposé dans 2 situations :

- sténose unique ou nettement prédominante au niveau du hile ou de la voie biliaire principale : dilatation au ballonnet et/ou prothèse biliaire temporaire [39];
- argument en faveur d'une hépatite auto-immune associée : corticoïdes ± azathioprine [40].

Les nouveaux agents anti-cholestatiques sont également en cours d'évaluation dans la CSP mais seuls des résultats très préliminaires sont disponibles à l'exception du norUDCA pour lequel une baisse significative des phosphatases alcalines a été montrée.

4.6.3. Transplantation hépatique

La transplantation hépatique (TH) est la seule option thérapeutique pour les patients ayant atteint le stade terminal de leur hépatopathie. Pour la CBP ou la CSP, les principales indications sont une bilirubinémie progressivement supérieure à 100 μ mol/L ou les complications habituelles des cirrhoses. Pour la CSP, des épisodes répétés d'angiocholite mal contrôlés par les antibiotiques peuvent constituer une indication supplémentaire ainsi qu'un « petit » (< 3 cm) cholangiocarcinome hilaire sans atteinte ganglionnaire et inclus dans un protocole très strict de radio-chimiothérapie pré-TH. La survie à 5 ans des CBP et des CSP transplantées est supérieure à 70-80 % dans les séries récentes [40]. Il existe de forts arguments en faveur d'une récurrence de la maladie sur le greffon mais celle-ci apparaît sans implication clinique majeure pour la CBP et ne constitue pas une cause importante de décès ou de retransplantation pour la CSP.

5. Conclusion

Le diagnostic étiologique d'une cholestase chronique nécessite une démarche rigoureuse. La cause de la cholestase est souvent identifiée par les données cliniques et des examens complémentaires non-invasifs (imagerie, biologie). Cependant le recours à la ponction biopsie hépatique peut rester nécessaire. Le traitement médical reste basé sur l'AUDC qui a modifié profondément le pronostic de la CBP. De nouveaux agents anti-cholestatiques sont à l'étude et une amélioration de la prise en charge est hautement probable à court terme.

Liens d'intérêts :

Sara Lemoine déclare ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article. Olivier Chazouillères a été consultant pour les laboratoires Mayoly Spindler et Intercept au cours des 24 derniers mois.

Références

- [1] Trauner M, Wagner M, Fickert P et al. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S111-124.
- [2] Chazouillères O. Novel Aspects in the Management of Cholestatic Liver Diseases. *Dig Dis* 2016;34:340-346.
- [3] van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM et al. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:541-553.
- [4] Walker IA, Nelson-Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. *Ann Clin Biochem* 2002;39:105-113.
- [5] Elferink RP, Ottenhoff R, van Marle J et al. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse. *J Clin Invest* 1998;102:1749-1757.
- [6] Sapey T, Turlin B, Canva-Delcambre V et al. [Importance of liver puncture biopsy and endoscopic retrograde cholangiography in patients with chronic anicteric unexplained cholestasis. A retrospective study in 79 patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:178-185.
- [7] Chazouillères O, Wendum D. [Diseases of the intrahepatic bile duct: diagnosis and principles of treatment]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:307-318.
- [8] Corpéchet C, Carrat F, Poujol-Robert A et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:198-208.
- [9] Corpéchet C, Gaouar F, El Naggar A et al. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2014;146:970-979; quiz e915-976.
- [10] European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
- [11] Christensen E, Crowe J, Doniach D et al. Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis based on an analysis of 236 patients. *Gastroenterology* 1980;78:236-246.
- [12] Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137-140.
- [13] Corpéchet C, Abenavoli L, Rabahi N et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-877.
- [14] Michieletti P, Wanless IR, Katz A et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 1994;35:260-265.
- [15] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
- [16] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L et al. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006;44:400-406.
- [17] Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348:1399-1402.
- [18] Hirschfield GM, Karlens TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587-1599.
- [19] Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013;58:2045-2055.
- [20] Broome U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006;26:31-41.
- [21] Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-678.
- [22] Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:331-338.
- [23] Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:321-327.
- [24] Ludwig J. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:11-17.
- [25] Björnsson E, Boberg KM, Cullen S et al. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut* 2002;51:731-735.
- [26] Gregorio GV, Portmann B, Karani J et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;33:544-553.
- [27] Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007;45:1547-1554.
- [28] Larrey D, Michel H. [Drug-induced biliary tract pathology]. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:H59-65.
- [29] Degott C, Feldmann G, Larrey D et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244-251.
- [30] Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS et al. Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993;17:1272-1280.
- [31] Ludwig J. Idiopathic adulthood ductopenia: an update. *Mayo Clin Proc* 1998;73:285-291.
- [32] Beuers U, Trauner M, Jansen P et al. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25-37.
- [33] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525-531.
- [34] Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-890.
- [35] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808-814.
- [36] Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62:635-643.
- [37] Iwasaki S, Ohira H, Nishiguchi S et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid and bezafibrate combination therapy for primary biliary cirrhosis: A prospective, multicenter study. *Hepatol Res* 2008;38:557-564.
- [38] Nevens F, Andreone P, Mazzella G et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-643.
- [39] Stiehl A, Rudolph G, Sauer P et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 1997;26:560-566.
- [40] Khungar V, Goldberg DS. Liver Transplantation for Cholestatic Liver Diseases in Adults. *Clin Liver Dis* 2016;20:191-203.

Auto-anticorps et pathologies hépatiques

Catherine Johanet^{a,*}, Yannick Chantran^a, Eric Ballot^a

RÉSUMÉ

Le diagnostic des maladies auto-immunes du foie (cirrhose biliaire primitive, hépatites auto-immunes et pour une moindre part, cholangite sclérosante primitive) peut être établi par la mise en évidence dans le sérum d'auto-anticorps spécifiques. Ces auto-anticorps, leurs méthodes de détection et les antigènes identifiés à ce jour sont décrits. Les autres causes de détection d'auto-anticorps sont également abordées.

Auto-anticorps - cirrhose biliaire primitive - foie - hépatites auto-immunes - hépatite virale C.

1. Introduction

La recherche d'auto-anticorps (aAc) sériques spécifiques est une étape essentielle au diagnostic des maladies auto-immunes (MAI) du foie, en particulier la cirrhose biliaire primitive (CBP), les hépatites auto-immunes (HAI) et les formes mixtes ou «*overlap syndrome*». Leur valeur diagnostique est moindre pour la cholangite sclérosante primitive. Cependant, leur présence ne signifie pas nécessairement l'existence d'une hépatopathie auto-immune. Ils peuvent également s'observer dans des pathologies hépatiques non auto-immunes telles que les hépatites médicamenteuses, les hépatites virales ou lors d'un rejet d'allogreffe hépatique. L'hépatite virale C (HVC) qui s'accompagne fréquemment de désordres immunitaires non spécifiques et parfois de phénomènes d'auto-immunité, représente du fait de la fréquence de la maladie, la première étiologie à l'origine d'aAc en pathologie hépatique. Malgré les progrès réalisés dans l'identification des épitopes reconnus par ces aAc ainsi que dans leur détection, aucun aAc nouveau n'est apparu durant cette dernière décennie et la place des aAc dans le diagnostic des MAI hépatiques reste inchangée.

2. Les hépatopathies auto-immunes

L'indication majeure à la recherche de ces aAc est le diagnostic des principales maladies auto-immunes hépatiques que sont les HAI, la CBP et les formes mixtes ou «*overlap syndrome*» (CBP/HAI, HAI/cholangite sclérosante primitive).

^a Département d'Immunologie Biologique, Unité d'Auto-immunité
Hôpital Saint-Antoine
Pôle de biologie et pathologie, HUEP
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12

* Correspondance
catherine.johanet@aphp.fr

article reçu le 12 janvier 2017, accepté le 17 janvier 2017.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Autoantibodies and diagnosis of autoimmune liver diseases

The diagnosis of autoimmune liver diseases (primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and less primary sclerosing cholangitis) can be made by assaying specific autoantibodies in the serum. A review is presented of these antibodies, the methods used to detect them, and the antigens identified to date. Hepatitis C virus infection, drug-induced liver injury and liver allograft rejection, are also discussed.

Autoantibodies - primary biliary cirrhosis - liver - autoimmune hepatitis - hepatitis C virus infection.

2.1. La cirrhose biliaire primitive

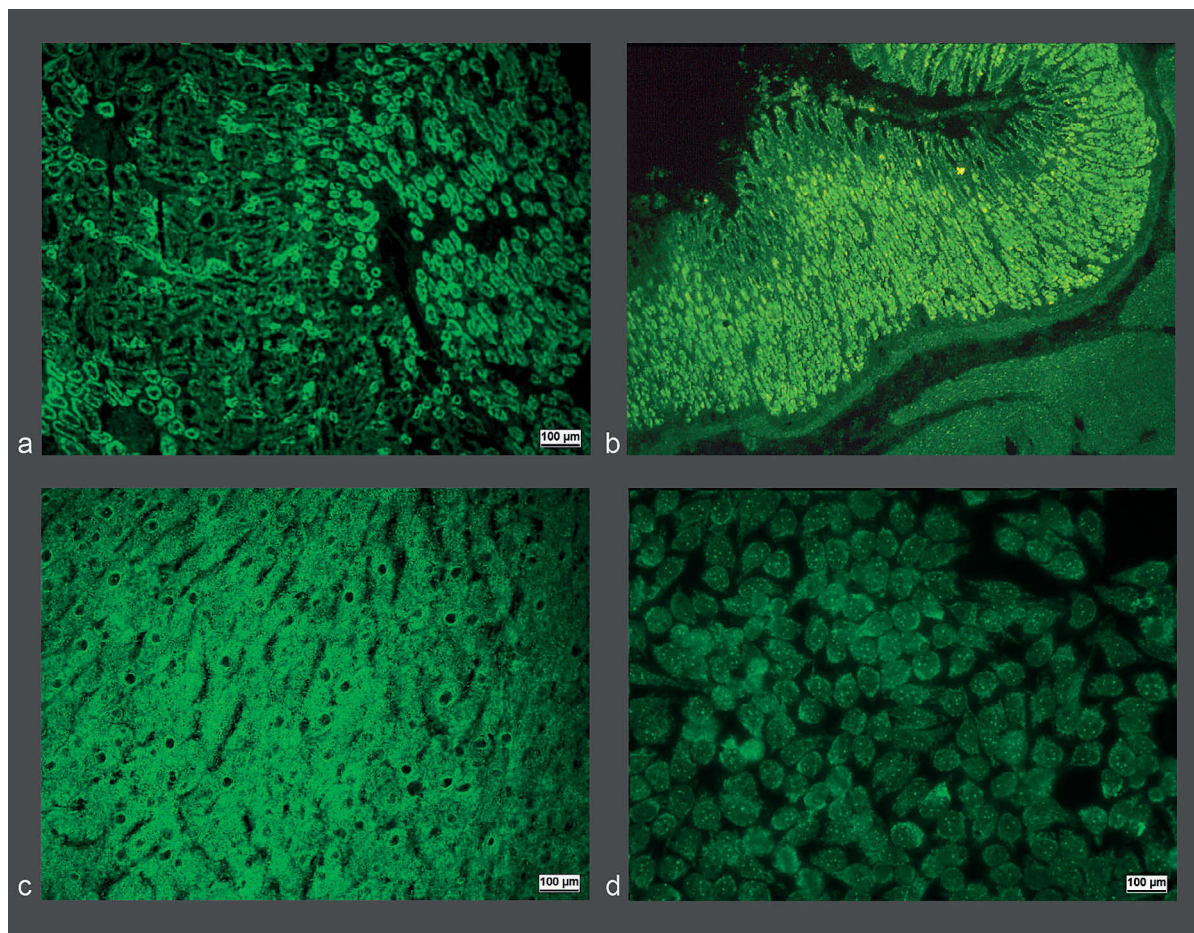
Deux aAc sont quasi spécifiques et permettent le diagnostic de la maladie : les aAc anti-mitochondries de type 2 et les anti-gp210 des pores nucléaires (**tableau 1**) [1]. Les aAc anti-Sp100 ont une prévalence équivalente à celle des aAc anti-gp210. Ils sont cependant moins spécifiques que ces derniers et ont été mis en évidence dans d'autres pathologies (autres MAI, hépatite chronique d'origine virale).

2.1.1. Auto-anticorps anti-mitochondries (AAM)

Les auto-anticorps anti-mitochondrie 2 (AAM2) : recherchés par immunofluorescence indirecte (IFI) sur foie, rein, et estomac de rat (**figure 1a, b, c**), restent le meilleur marqueur de la CBP, avec une prévalence de 90 à 99 % selon les auteurs [1]. Ils permettent le diagnostic différentiel entre CBP et autres cholestases intra-hépatiques et peuvent être détectés très précocement, dans les formes asymptomatiques de la maladie [2]. Ils n'ont par contre, aucune valeur pronostique. Le titre (généralement supérieur à 1/80) est stable au cours de la maladie et indépendant de la gravité de celle-ci et de la réponse au traitement [3]. Environ 5 % des CBP ne présentent pas ce marqueur et sont dites séronégatives ou cholangites auto-immunes. La spécificité des AAM2 est très élevée, supérieure à 95 %, on peut néanmoins les observer de façon exceptionnelle dans d'autres pathologies comme les affections auto-immunes associées à la CBP (sclérodermies, Sjögren, Hashimoto) [1, 2], quelques cas d'hémopathies (lymphome de Hodgkin, lymphome splénique à lymphocyte villeux, leucémie à tricoleucocytes) [4], quelques cas d'HVC. Chez l'enfant, la présence d'AAM2 est rarissime mais correspond à un marqueur d'HAI [5].

Leurs cibles antigéniques sont clairement identifiées [6]. Ces aAc réagissent essentiellement avec un ensemble de molécules appartenant à la famille des 2-oxoacide-déshydrogénases qui comprend la pyruvate-déshydrogénase (PDH), l'alpha-cétoglutarate-déshydrogénase et

Figure 1 - Aspects en immunofluorescence indirecte (IFI) des principaux marqueurs de la cirrhose biliaire primitive.



1a : aAc anti-mitochondrie 2. IFI sur coupe de rein de rat (X 200), tubules distaux > tubules proximaux.
 1b : aAc anti-mitochondrie 2. IFI sur coupe d'estomac de rat (X 100), marquage des cellules pariétales.
 1c : aspect en IFI sur foie de rat (X 400) d'un aAc anti-membrane nucléaire type anti-gp210 (aspect cerclé des noyaux) associé à un aAc anti-mitochondrie 2 (fluorescence granitée du cytoplasme des hépatocytes).
 1d : aAc antinucléaire à grains multiples (sp100). IFI sur culture de cellules Hep2 (X 400).
 © Département d'Immunologie Biologique, Unité d'Auto-immunité- Hôpital Saint-Antoine

la déshydrogénase impliquée dans le métabolisme des acides cétoniques à chaîne ramifiée. Ces enzymes sont des multimères de trois types de sous-unités, E1, E2 et E3. La protéine E2 du complexe de la PDH constitue l'auto-antigène prédominant reconnu.

Outre l'IFI, l'identification précise des AAM2 peut être faite par ELISA, dot blot ou western blot à partir d'antigènes recombinant ou natif (fractions mitochondriales de foie de rat ou de cœur de bœuf) [3, 7]. Le western blot est plus sensible que l'IFI et décèle 2 % de CBP supplémentaires. De plus, il reste positif après transplantation hépatique alors que l'anti-M2 n'est plus décelable par IFI dans la moitié des cas [3]. Cependant, quel que soit leur profil après transplantation hépatique, aucune corrélation n'est observée avec la récurrence histo-pathologique de la maladie sur le greffon et ce, quelle que soit la technique de détection utilisée.

Les auto-anticorps anti-mitochondries 10 : qui montrent un aspect particulier d'IFI sur triple substrat (cet aAc marque à la différence de l'AAM2, exclusivement les canaux biliaires du foie et les tubules distaux

du rein) sont présents dans 2 % des CBP, plus particulièrement dans les formes précoces de la maladie (résultats personnels).

2.1.2. Auto-anticorps anti-enveloppe et pores nucléaires

Cinq types d'aAc anti-enveloppe nucléaire ont été décrits : aAc anti-gp210 et anti-nucléopore P62 des pores nucléaires, anti-lamines, anti-LAP (« *lamina-associated polypeptides* ») et anti-récepteur à la lamine B (LBR). Seuls les aAc qui sont dirigés contre les 2 familles de protéines intégrales de membrane (gp210 et LBR) sont très spécifiques de la CBP.

Les auto-anticorps anti-gp210 des pores nucléaires : représentent le second marqueur immunologique de la CBP et sont actuellement les seuls aAc anti-membrane nucléaire qui peuvent être caractérisés en pratique courante [8, 9]. Ces aAc ont d'abord été observés par IFI (**figure 1c**) (sur foie de rat, aspect cerclé du noyau sans fluorescence nucléaire, ou sur cellules Hep-2, marquage de la membrane nucléaire d'aspect ponctué) puis par immunoblot à

partir de protéines d'enveloppe nucléaire (glycoprotéine de 210 kD). Cette gp210 est localisée à la jonction des membranes interne et externe en regard des pores nucléaires. Sa séquence montre qu'il s'agit d'une protéine avec un seul domaine transmembranaire. L'extrémité N terminale ainsi que 95 % de la masse de la protéine est dans la lumière de la citerne péri-nucléaire. L'extrémité C terminale est située à l'extérieur de la citerne, au contact du cylindre du pore. L'épitope dominant reconnu par les aAc est localisé dans les 15 derniers acides aminés de l'extrémité C terminale [9]. Actuellement, ces aAc sont mis en évidence par ELISA avec une protéine recombinante ou un peptide synthétique comprenant l'épitope dominant.

La sensibilité des aAc anti-gp210 au cours de la CBP est de 25 à 43 % avec une spécificité excellente (99 %). Par ailleurs, ces aAc présentent un réel intérêt dans les CBP séronégatives où ils sont retrouvés dans 50 % des cas. Leur mise en évidence affirme donc le diagnostic, même en l'absence d'AAM2.

Il semble établi que ces aAc soient des marqueurs de mauvais pronostic. En effet, Itoh et al. [10] ont observé une mortalité plus importante dans le groupe de CBP avec anti-gp210. Plusieurs études ont montré un stade histologique plus avancé ainsi qu'un *Mayo risk score* augmenté chez les patients positifs [11]. Nakamura et al. [12], en utilisant une technique de détection quantitative, ont montré que la décroissance de ces aAc était liée à la bonne réponse au traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC). Enfin, la plupart des études s'accordent sur le fait que la positivité des aAc anti-gp210 est un facteur de risque de progression vers l'insuffisance hépatique, augmentant ainsi le risque de décès et de transplantation [11, 13, 14].

Auto-anticorps anti-récepteurs à la lamine B : Le récepteur membranaire de la lamine B a été identifié comme étant une protéine intégrale de membrane qui lie la lamine B à la membrane nucléaire. L'épitope dominant reconnu par les aAc anti-LBR est localisé dans les 60 premiers acides aminés de l'extrémité N terminale, région qui correspond au site de liaison à la lamine B. La signification clinique de ces aAc n'est pas claire. Ils apparaissent comme des marqueurs très spécifiques de la CBP (100 %), mais leur sensibilité est extrêmement faible, de 1 à 9 % [15].

2.1.3. Anticorps antinucléaires

Les auto-anticorps anti-Sp100 et anti-PML : donnant par IFI un aspect à grains nucléaires multiples (« *anti-nuclear dots antibodies* » ou NMD) (figure 1d) sont trouvés dans 10 à 30 % des CBP. La quasi-totalité des patients atteints de CBP et présentant un aspect MND en IFI sont positifs pour les Ac anti-Sp100. Les aAc anti-PML (« *promyelocytic leukemia* ») ne seraient présents sans aAc anti-Sp100 associé que dans moins de 4 % des CBP [16]. Les aAc anti-Sp140 seraient présents dans 15 % des CBP. Ces aAc seraient surreprésentés chez les patients AAM négatifs et seraient redondants avec les anti-Sp100 dans 95 % des cas [17]. Le statut sérologique des aAc anti-Sp100 ne varie généralement pas au cours de la maladie. Le suivi du titre de ces aAc pourrait toutefois avoir un intérêt : sa diminution serait corrélée à celle du *Mayo risk score* et à une meilleure réponse au traitement par AUDC [18]. Ces aAc seraient associés à une progression histologique plus rapide de la

maladie [13, 14] et à une fréquence plus grande d'infection urinaire [19].

Cependant, la valeur pronostique des aAc anti-Sp100 demeure beaucoup plus incertaine que celle des aAc anti-gp210. Une étude récente a montré que la positivité des aAc anti-Sp100 n'a pas d'influence significative sur le risque de décès, de transplantation hépatique, de décompensation œdémato-ascitique (DOA) ou d'hypertension [20]. Enfin, ils sont plus fréquents dans les CBP séronégatives, seuls, associés aux anti-gp210, ou aux anti-LBR.

Association aAc anti-gp210 + aAc anti-Sp100 : l'association des aAc anti-gp210 et anti-Sp100 augmentent significativement le risque de transplantation, de DOA et d'hypertension portale par rapport aux sujets ne présentant aucun ou un seul de ces marqueurs [20].

Les auto-anticorps antinucléaires : tels que aAc anti-centromère, anti-SSA, anti-SSB caractérisent les connectivites fréquemment associées à la CBP (CREST, syndrome de Sjögren).

2.1.4 Pathogénie des auto-anticorps dans la CBP

La pathogénie de la CBP semble faire intervenir essentiellement une immunité cellulaire et le rôle des AAM est loin d'être démontré. Cependant, dans la CBP, les lésions se limitent aux canalicules biliaires intrahépatiques et il a été montré que les corps apoptotiques des cellules épithéliales exposent des épitopes natifs de la sous-unité E2 du complexe de la PDH, contrairement aux corps apoptotiques d'autres types cellulaires [21]. Des aAc pourraient se révéler cytotoxiques dans plusieurs situations : transcytose d'IgA anti-PDH du pôle anti-luminal vers le pôle luminal des cholangiocytes, avec liaison des aAc anti-PDH à leurs cibles ; phénomène d'ADCC (« *Antibody Dependant Cell Cytotoxicity* ») par des cellules NK couvertes d'aAc dirigés contre des sous-unités E2 de la PDH exprimées de façon aberrante à la membrane plasmique des cholangiocytes. Des complexes Ag-Ac solubles entraîneraient une production de cellules T cytotoxiques spécifiques 100 fois plus importante que celle observée avec l'Ag seul. Il est également décrit qu'un phénomène de dérive épitopique (« *epitope spreading* ») peut avoir lieu à partir des AAM2. En effet, il a été montré que certains clones T possèdent une réactivité croisée entre des peptides de la sous-unité E2 du complexe de la PDH et des peptides de la gp210 [22] ainsi qu'entre les épitopes du complexe de la PDH ou ceux de la protéine gp210 et des antigènes microbiens (*E. coli*, *mycobacteria*, *N. aromaticivorans*, *lactobacilli*, *Salmonella thyphimurium*...). Des Ac anti-lipide A sont rapportés dans 53 % des CBP et font évoquer une origine infectieuse de la maladie [23].

2.2. La cholangite sclérosante primitive (CSP)

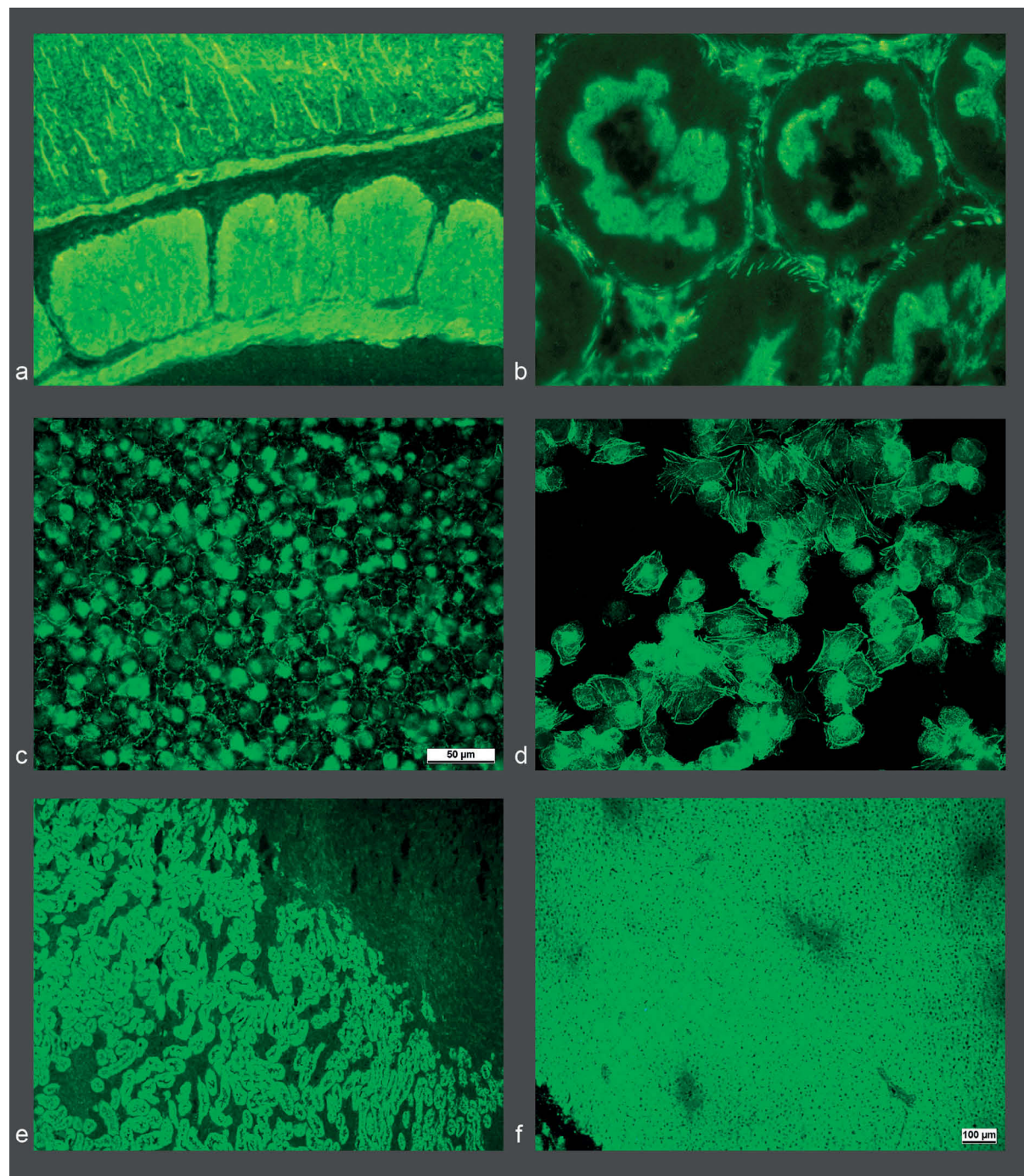
Il n'existe pas d'aAc spécifique de la CSP. Cette affection fréquemment associée à la rectocolite hémorragique (RCH) et à un moindre degré à la maladie de Crohn (MC) partage avec ces 2 maladies une fréquence élevée d'aAc anti-cytoplasme de polynucléaire ou ANCA (respectivement 50 à 70 % pour la CSP, 40 à 80 % pour la RCH et 10 à 20 % pour la MC) [24].

En l'absence de spécificité connue, ces aAc ont d'abord été dénommés x-ANCA ou p-ANCA atypique (l'aspect de fluorescence étant le plus souvent prédominant autour du noyau). Ces aAc réagiraient avec l'hétérochromatine du noyau d'où l'appellation de NANA («*Nuclear Anti-Neutrophil*

Antibodies») ou avec une protéine de la membrane nucléaire comme l'isoforme 5 de la bêta-tubuline [25].

L'absence de spécificité des aAc retrouvés dans la CSP n'est pas en faveur d'un rôle pathogène de ceux-ci. Il n'existe aucune corrélation entre le taux des p-ANCA atypiques et la

Figure 2- Aspects en immunofluorescence indirecte (IFI) des principaux marqueurs des hépatites auto-immunes.



1a: aAc anti-muscle lisse. IFI sur coupe d'estomac de rat (X 100), marquage de la musculuse et de la musculaire muqueuse.

1b: aAc anti-muscle lisse. IFI sur coupe de rein de rat (X 400), marquage des spicules péritubulaires.

1c: aspect en IFI sur foie de rat (X 400) d'un aAc antinucléaire (aspect homogène) associé à un aAc anti-muscle lisse de spécificité anti-actine (aspect polygonal du foie).

1d: typage de l'aAc anti-muscle lisse par IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine, (X 400), aAc anti-actine: marquage des câbles d'actine.

1e: aAc anti-LKM1. IFI sur coupe de rein de rat (X 100), marquage intense des tubules proximaux P3.

1f: aAc anti-LC1. IFI sur coupe de sur foie de rat (X 100), les hépatocytes autour des veines centro-lobulaires sont négatifs.

© Département d'Immunologie Biologique, Unité d'Auto-immunité- Hôpital Saint-Antoine

sévérité de la maladie ou la réponse au traitement [25]. L'important degré d'homologie de structure entre la protéine bactérienne FtsZ (« *Filamentous temperature sensitive protein Z* ») impliquée dans la division cellulaire et la bêta-tubuline proposée comme cible des p-ANCA atypique est en faveur d'une participation bactérienne à la maladie. Cette protéine FtsZ est abondante dans la microflore intestinale et pourrait expliquer l'association fréquente de la CSP aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [25].

2.3. Les hépatites auto-immunes

Deux types d'hépatites auto-immunes (HAI-1, HAI-2) sont identifiés en fonction des aAc reconnus [26].

2.3.1 L'hépatite auto-immune 1

L'HAI-1 se caractérise par la présence d'aAc antinucléaires et surtout par celle des aAc anti-muscle lisse (**figure 2a, b, c, d, tableau I**). Alors que le poids des anticorps est important dans le diagnostic de cette pathologie, beaucoup ne sont pas spécifiques des HAI-1 et ceci est particulièrement vrai pour les AAN.

Les auto-anticorps antinucléaires : sont présents dans 40 à 70 % des cas, avec des aspects d'IFI (sur cellules Hep-2 ou foie de rat) essentiellement homogène ou mou-cheté (**figure 2c**) [27]. Contrairement aux connectivités,

leurs cibles antigéniques précises dans cette pathologie hépatique, sont mal connues, hétérogènes et pour certaines controversées. Les spécificités les plus fréquemment décrites dans les HAI-1 avec AAN sont : aAc anti-ADN monocaténaire (57 à 85 %) et bicaténaire (0 à 50 %) [28], anti-histones (25 à 40 %) [28], anti-chromatine (39 %) [28, 29], anti-antigènes nucléaires solubles (20 à 58 %), anti-membrane nucléaire (25 %), anti-cycline (10 à 20 %) et anti-hn RNP A2/B1 (« *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein* ») (52 %) [30].

Plusieurs études ont montré qu'il n'existe aucune corrélation entre le profil initial des AAN, leur taux et la sévérité de la maladie. Cependant, la présence d'aAc anti-chromatine serait liée à l'activité de la maladie ainsi qu'à un plus grand nombre de rechutes à l'arrêt du traitement [29].

Les auto-anticorps anti-muscle lisse (ML) de spécificité anti-câble d'actine (F-actine) : sont présents dans 85 % des cas [31]. Cependant, cette spécificité actine n'est toujours pas incluse dans la grille de score diagnostique des HAI révisée en 1999 ou seul l'anti-ML apparaît [26]. Ors les aAc anti-ML non actine n'ont aucune spécificité vis-à-vis de l'HAI. La spécificité des anti-F-actine (80 %) peut être plus élevée dans une population jeune (moins de 25 ans) [31, 32]. Ces aAc peuvent être présents dans d'autres maladies hépatiques (hépatites virales C, B, A, ou médicamenteuses, cirrhose alcoolique,

Tableau I – Caractéristiques des principaux aAc associés aux hépatopathies auto-immunes.

Auto-anticorps	Cibles antigéniques	Méthodes de détection	Pathologies associées
AAM2	Complexe 2-oxo-déshydrogénasique dans la mitochondrie : - sous-unité E2 de la PDH - E3bp - sous-unité E2 des OADC et BCOADC - sous-unité E1-a et E1-b de la PDH	IFI sur foie/ rein/ estomac de rat Confirmation : Western blot, ELISA, Dot blot	CBP, 90-99 % (titres stables) Formes mixtes (CBP/HAI) et affections associées à la CBP (syndrome CREST, Sjögren, thyroïdite de Hashimoto...) Hépatites virales C Quelques cas de lymphomes
Anti-gp210	Glycoprotéine des pores de l'enveloppe nucléaire de 210kD	IFI foie (aspect cerclé) Confirmation : ELISA, Western blot, dot blot	CBP 25-43 % des cas Mauvais pronostic Très mauvais pronostic si association anti-gp210 + anti-Sp100
Anti-actine	Filaments d'actine	IFI sur triple substrat (anti-ML) Typage de l'anti-ML : IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine ou IFI sur cellules épithéliales intestinales de rat ELISA Dot blot	HAI-1, 85 % des cas Formes mixtes (HAI/CBP, HAI/CSP) Hépatites virales, médicamenteuses Anti-ML non actine : infections, cancer, maladies systémiques auto-immunes, rejet de greffe hépatique...
AAN	multiples	IFI sur Hep-2 ou foie de rat Aspect homogène : anti-ADN sb ou db Aspect nucléaire dot : Anti-Sp100, anti-PML Aspect centromérique : Anti-centromère	HAI-1, 40-70 %, non spécifique Anti-ADNdb 25 % des HAI1 et des formes mixtes Anti-Sp100 : 10-30 % des CBP Anti-centromère : 15 à 20 % des CBP
Anti-SLA ou SLA/LP	Protéine de 50 kD associée à un complexe tARN codant pour la sélénocystéine	ELISA Dot blot	HAI-1, 6 à 32 % Hépatites cryptogéniques, 15 à 20 % Formes mixtes (CBP/HAI), 15-30 % Récidive d'HAI après TH HVC (exceptionnel)
Anti-LKM1	CYP2D6	IFI sur foie/ rein/ estomac de rat Confirmation : Immunodiffusion double ELISA, Dot blot	HAI-2, 85 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C, 0 à 7 % HAI de novo, Hépatite à l'halothane
Anti-LC1	Formimino-transférase cyclo-désaminase	IFI sur foie/ rein/ estomac de rat Confirmation : Immunodiffusion double Dot blot, ELISA	HAI-2, 30 % à 50 % (titres varient selon le stade de la maladie et le traitement) Hépatite virale C, 0,5 %

IFI : immunofluorescence indirecte ; PDH, pyruvate-déshydrogénase ; OGDC, α-cétoglutarate-déshydrogénase ; BCOADC ; déshydrogénase des acides α-cétoniques à chaîne branchée.

CBP, cancer) et dans des pathologies auto-immunes non hépatiques (connectivites, maladie cœliaque, thyroïdites, diabète, maladie de Biermer) [28, 31, 32].

La valeur pronostique des aAc anti-F-actine reste controversée. Une étude récente a montré que la persistance de titre élevé d'aAc anti-F-actine était corrélée à l'activité de la maladie [33]. La caractérisation des aAc anti-ML se fait par IFI sur coupes de foie/rein/estomac de rat (**figure 2a, b, c**), leur typage en aAc anti-actine se fait par IFI sur cellules Hep-2 traitées à la colchicine (**figure 2d**) ou par dot blot.

Les auto-anticorps anti-cytoplasme de polynucléaire neutrophile (de type PANCA atypique) : sont présents dans 36 % à 50 % des HAI-1. Ces aAc ont été ajoutés en 1999 dans la grille de score diagnostique comme critères additionnels [26].

Les auto-anticorps anti-soluble liver antigen (anti-SLA) (tableau I) : Ces aAc sont spécifiques de l'HAI-1 et intégrés comme critère additionnel dans la nouvelle grille diagnostique [26]. Leur intérêt diagnostique est bien établi.

De nombreuses cibles antigéniques ont été proposées, la cible majeure est une protéine de 50 kDa apparentée aux membres de la famille des sérine-hydroxy-méthyl-transférases et impliquée dans un complexe associant t-ARN et sélénio-cystéine appelée tRNP(Ser)Sec [34].

Ces aAc ne sont pas détectables par IFI mais par des techniques commercialisées (ELISA, dot blot) utilisant comme antigène des protéines recombinantes issues de la tRNP(Ser)Sec synthétisées par génie génétique.

Les aAc anti-SLA sont présents chez l'adulte et l'enfant. Leur prévalence varie selon les auteurs de 6 à 32 % dans les HAI-1 (en association avec les anti-nucléaires et/ou les anti-actine) [34-37]. Leur principal intérêt est d'aider au diagnostic des hépatites séronégatives pour les autres marqueurs (prévalence de 15 à 20 % dans les hépatites cryptogéniques) [26, 35]. Leur spécificité est de 99 %, ces aAc ont été décrits dans de rares cas d'HAI-2, de cholangites sclérosantes primitives et d'hépatites virales C [38-40] mais, avec des techniques innovantes de radio-précipitation utilisant comme antigène la protéine recombinante tRNP(Ser)Sec.

En pronostic, les aAc anti-SLA ont été décrits chez des patients ayant une rémission plus difficile, plus de transplantation hépatique et de décès [39]. Cependant, ces données ne sont pas confirmées par plusieurs études (pas de différence significative chez ces patients en termes de survie, de transplantation et de réponse au traitement immunosuppresseur par rapport aux HAI-1 classiques) [35, 36]. La rechute après l'arrêt du traitement et l'induction d'une rémission initiale serait plus fréquente en cas de positivité pour les anti-SLA [36] et pourrait être reliée avec l'association positive au variant allélique DRB1*0301 de susceptibilité à l'HAI. Ces aAc ont également été décrits dans des récurrences de transplantations hépatiques, mais les effectifs étudiés restent faibles [41]. Une méta-analyse de 2015 a confirmé l'implication des aAc anti-SLA dans le pronostic de l'HAI. Les patients aAc anti-SLA positifs auraient un risque de décès multiplié par 3 et un risque de rechute à l'arrêt du traitement multiplié par 2 en comparant aux patients aAc anti-SLA négatifs [42].

Les auto-anticorps anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine (ASGPR) : sont détectés dans 29 à 90 % des sérums de

malades ayant une HAI-1 ou une HAI-2 lorsque l'Ag est d'origine humaine (h-ASGPR) [43, 44], mais aussi dans diverses maladies hépatiques : hépatites virales B (4-12 %), ou C (0-15 %), CBP (14-19 %), maladies auto-immunes non hépatiques (15 %), maladies alcooliques (10 %) [43, 44]. Pour plusieurs auteurs, la fréquence et le titre de ces aAc anti-ASGPR sont plus élevés dans les HAI en poussée qu'en rémission [43]. Ils seraient des marqueurs de sévérité de l'HAI également associés à une meilleure réponse au traitement corticoïde [45].

Ces aAc qui reconnaissent des glucides au sein d'épitopes conformationnels sur la structure hétéro-oligomérique du récepteur, sont détectés par ELISA avec comme antigène l'ASGPR purifié de foie humain. Mais, la difficulté de purification des récepteurs qui ne sont pas commercialisés limite la recherche des aAc.

Pathogénie des aAc dans l'HAI-1 : Il n'existe actuellement aucun argument qui plaide en faveur d'un rôle pathogène propre des aAc à l'exception des aAc anti-ASGP-R et peut être des aAc anti-SLA, qui sont tous deux des marqueurs de sévérité de l'HAI-1. Il a été montré que le pourcentage de lymphocytes T-régulateurs était inversement corrélé au taux d'aAc anti-SLA, suggérant que la baisse de ces lymphocytes T-régulateurs favoriserait l'apparition de ces marqueurs de sévérité [46].

2.3.2 L'hépatite auto-immune 2

L'HAI-2 possède deux marqueurs spécifiques, l'aAc anti-LKM1 et l'aAc anti-LC1 (**figure 2e, f, tableau I**).

Les aAc anti-LKM1 (liver-kidney-microsomes) : sont présents dans 85 % des HAI-2 mais se rencontrent aussi dans 0 à 7 % des HVC [14, 47]. Ces aAc reconnaissent des séquences linéaires du cytochrome P4502D6 (CYP2D6) [14]. Leur détection se fait par IFI sur foie/rein/estomac de rat (**figure 2e**), leur confirmation peut être effectuée par de nombreuses techniques (immunodiffusion double, western blot, dot blot, ELISA, RIA). Les substrats antigéniques sont soit des extraits de microsomes hépatique, soit du CYP2D6 recombinant exprimé dans des cellules eucaryotes ou dans *E. coli*, soit un peptide synthétique. Contrairement aux marqueurs de l'HAI-1, l'intérêt pronostic est certain, en effet les titres des aAc anti-LKM1 varient avec le stade de la maladie (lors de la phase aiguë, les aAc sont absents ou de titre faible, à la phase chronique le titre est élevé et devient très élevé lors de la phase cirrhotique de la maladie) et le traitement utilisé (un traitement par cyclosporine ou la transplantation hépatique entraînent une négativation des aAc dans 60 à 70 % des cas) [48]. La présence d'aAc anti-LKM1 est fréquemment associée à un déficit partiel en IgA [49].

Les aAc anti-cytosol hépatique (anti-LC1) : ont été initialement décrits par Martini et al. puis confirmés par de nombreuses équipes [48]. L'arginosuccinyle-lyase et la formimino-transférase-cyclo-désaminase (FTCD) [50] ont été proposées comme cibles antigéniques mais seule la FTCD est utilisée dans les coffrets commerciaux. Ces aAc sont mis en évidence par IFI sur foie de rat (**figure 2f**) mais leur détection peut être difficile en cas d'association aux aAc anti-LKM1. Il existe de nombreuses techniques de confirmation (immunodiffusion double, dot blot, ELISA). La fréquence des aAc anti-LC1 dans l'HAI-2 varie de 30 à

50 % selon les équipes [48, 51], lorsque l'antigène utilisé est un extrait de cytosol hépatique, et peut aller jusqu'à 70 % avec la protéine recombinante. Bien que principalement associé aux aAc anti-LKM1, 10 % des HAI-2 présentent un aAc anti-LC1 isolé, et ces patients ont moins de maladies auto-immunes associées [52]. Leur spécificité n'est pas parfaite, ils peuvent être détectés dans d'autres affections auto-immunes du foie, en cas d'HVC ou de porphyrie cutanée tardive [48]. Comme pour les anti-LKM, leur titre varie selon le stade de la maladie et le traitement utilisé [48]. La présence d'aAc anti-LC1 est associée aux formes histologiques sévères [14, 45].

Pathogénie des aAc dans l'HAI-2: La localisation sur le versant externe de la membrane plasmique des hépatocytes du CYP2D6, cible des aAc anti-LKM1, qui ferait suspecter une cytotoxicité des aAc est largement étayée [53]. Le fait que le taux d'aAc réapparaisse au cours d'une rechute après traitement révèle également le caractère pathogène de ces aAc.

Des phénomènes de mimétisme moléculaire entre l'auto-antigène (aAg) et des protéines d'agents infectieux seraient impliqués dans la pathogénie de l'HAI-2 (homologies de séquence entre différents épitopes du CYP2D6 et des virus : «*human T-cell lymphoma virus*» [HTLV] 1 et 2, herpes simplex virus [HSV] 1 et 2, virus de l'hépatite C, cytomégalovirus) [53].

2.3.3 HAI dans le cadre du syndrome polyglandulaire auto-immun de type I ou APECED

L'HAI dans l'APECED («*Autoimmune PolyEndocrinopathy-Candidiasis Ectodermal Dystrophy*») est associée aux aAc dirigés contre le CYP450, principalement CYP1A2 (anti-liver microsome qui montrent en IFI une fluorescence limitée aux hépatocytes centro-lobulaires) et CYP2A6, CYP1A1, CYP2B6 (anti-LKM). La prévalence de ces aAc est de 50 % dans l'APECED avec HAI vs 11 % dans l'APECED sans hépatite [51].

2.3.4 HAI de novo

L'HAI *de novo* est une maladie très rare. Elle est décrite comme un nouveau type de dysfonctionnement du greffon, associé à des signes évocateurs d'HAI, chez des patients ayant subi une transplantation hépatique (TH) pour des anomalies autres qu'une HAI et généralement de nature non auto-immune [54]. Des cas d'HAI *de novo* ont également été décrits chez des greffés pour CBP et correspondraient à un syndrome de chevauchement CBP-HAI décalé dans le temps.

L'HAI *de novo* se caractérise par la présence d'aAc variés. On peut détecter, seuls ou en association, des AAN, des anti-ML, des anti-LKM et des ANCA. Les AAN sont retrouvés dans 43 à 92 % des cas [54-57]. Leur aspect en IFI n'a pas été précisé dans les différentes études répertoriées. Les cibles de ces AAN n'ont également pas été décrites. Plusieurs études ont rapporté la présence d'anti-ML dans 20 à 58 % des cas [54-57], à l'exception de Miyagawa-Hayashino *et al.* [58] qui n'en ont pas retrouvé chez leurs patients. Ces anti-ML sont associés aux AAN dans plus de 50 % des cas. Cependant, dans toutes ces études, aucune ne précise la nature exacte de l'antigène cible. Les anticorps anti-LKM peuvent être de deux types : des anticorps anti-LKM-1 [55], marqueurs des HAI-2, et

des anticorps anti-LKM dits atypiques ou LKMA de par leur aspect en IFI qui diffèrent de celui des aAc anti-LKM1 [54, 59]. Seuls, Heneghan *et al.* retrouvent les anticorps anti-LKM-1 dans 57 % des cas [55]. D'autres auteurs, détectent des aAc anti-LKM dans 11 à 22 % des patients, mais n'en précisent pas le type [56, 57].

Plusieurs cibles antigéniques reconnues par les aAc anti-LKMA ont été identifiées par une approche protéomique : anhydrase carbonique III, glutathion S-transférase, sous-unité β 1 du protéasome [60]. D'autres aAc, émanant chacun d'une seule équipe, ont également été rapportés : des anticorps anti-SLA, des ANCA [54], des anticorps anti-cellules pariétales gastriques [54] et des anticorps anti-cytokératines 8/18 (CK8/18).

Enfin, une étude prospective chez l'enfant a montré que la positivité des aAc après TH (principalement SMA) était un facteur de risque de développer une HAI *de novo* dans les 18 mois correspondant à la période de suivi de l'étude [61].

2.4 Formes mixtes ou «*overlaps syndrome*»

2.4.1 Forme mixte CBP/HAI

Cette forme est définie par l'association de 2 des 3 critères de CBP suivants : a) présence d'AAM 2, b) phosphatase alcaline > 2 N ou γ GT > 5 N, c) lésion des canaux biliaires, à 2 des 3 critères habituels d'HAI : a) ALAT > 5 N, b) IgG > 2 N ou présence aAc anti-muscle lisse, c) nécrose hépatocytaire. Des AAM2 associés à des taux importants d'anti-ML de spécificité anti-actine doivent faire penser à une forme mixte. En utilisant ces critères diagnostiques stricts, on estime qu'environ 10 % des CBP sont associées à une HAI. Des aAc anti-SLA ont également été décrits dans 15 à 30 % de ces formes.

Bien que très spécifiques du LES, les aAc anti-ADNdb apparaissent également comme des marqueurs diagnostiques de l'HAI-1 et des formes mixtes CBP/HAI-1. Dans l'étude de Muratori [62], les prévalences des aAc anti-ADNdb détectés par IFI sur *Crithidia Luciliae* dans les CBP et les HAI-1 étaient respectivement 3 % et 26 %. Ces auteurs ont également montré que la présence simultanée d'aAc AAM2 et d'Ac anti-ADNdb pouvait aider au diagnostic des formes mixtes CBP/HAI. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le test de Farr (prévalence des Ac anti-ADNdb de 25 % dans les HAI-1, 23 % dans les formes mixtes et 4 % dans les CBP (résultats personnels, non publiés).

2.4.2 Forme mixte CSP/HAI

La présence d'AAN et/ou d'aAc anti-ML au cours d'une CSP fait évoquer une forme mixte CSP/HAI. Ces formes sont particulièrement fréquentes chez l'enfant (environ 1/3 des cas).

3. Les hépatites virales

Les aAc sont essentiellement rencontrés dans les HVC qui seront les seules abordées ici. La signification de ces aAc n'est pas claire : conséquence non spécifique d'une maladie du foie (et ce d'autant plus que la maladie est avancée) ; témoin d'un terrain auto-immun constituant un cofacteur d'aggravation de la maladie du foie ; ou aAc induits par l'infection virale.

Tableau II - Fréquence des principaux aAc dans l'HVC.

Auto-anticorps	Fréquence
Anti-nucléaires	10 à 32 % essentiellement moucheté [47, 64, 71]
Anti-muscle lisse (actine)	15 % à 65 % [47, 64, 71] essentiellement non active anti-actine rare
Anti-LKM1	0 % à 13 % [47, 64, 65, 71]
Anti-cytosol hépatique	0 à 1 % [15]
Anti-mitochondrie	Anti-mitochondrie 2 % sans AAM2 [71] AAM2 0,5 % [64] Anti-E2 3 % [71] Anti-E3 53 % [71]
ANCA	5 à 55 % [47, 71]
Anti-SLA	0 à 10 % [34, 35, 40]
Facteurs Rhumatoïdes	56 % [71]
Anti-cardiolipide	5 à 19 % [71]
Anti-thyroïdiens	5 à 36 %

anti-M2 : anti-mitochondrie 2 ; anti-E2 : Ac dirigé contre la sous-unité E2 de la pyruvate-déshydrogénase ; anti-E3 : Ac dirigé contre la sous-unité E3, identique pour la pyruvate-déshydrogénase, l' α -cétoglutarate-déshydrogénase et la déshydrogénase des acides α -cétoniques à chaîne branchée.

3.1. Principaux aAc pouvant accompagner une HVC

La chronicité des infections dues aux virus de l'hépatite C peut provoquer des phénomènes auto-immuns qui sont bien répertoriés : cryoglobulinémie mixte avec troubles neurologiques ou avec vascularite, syndrome de Sjögren, thyroïdites auto-immunes, péri-artérite noueuse, thrombopénies auto-immunes et de multiples aAc sont détectés. Leur prévalence globale est très variable : 15 à 65 %, et dépend de la population étudiée (origine ethnique) et du seuil de positivité utilisé pour la détection des aAc. Avec un seuil de positivité au 1/40, Wasmuth *et al.* [47] ont montré une prévalence globale avant traitement de 54 %. Une étude non publiée du laboratoire a montré une prévalence globale de 38 % avec un seuil au 1/40, et de 18 % en utilisant le 1/80 pour les aAc antinucléaires et anti-muscle lisse.

La plupart des aAc rencontrés dans les maladies auto-immunes peut apparaître dans les HVC. Les plus fréquents sont les aAc anti-muscle lisse (de spécificité non actine), les antinucléaires et les facteurs rhumatoïdes. Les anti-cardiolipides ont été décrits en relation avec les thromboses. Les aAc anti-LKM, les anti-mitochondries 2 et les aAc anti-actine restent rares (tableau II) [63-65].

3.2. Influence des aAc sur le traitement

Plusieurs études ont montré que le traitement par l'interféron-alpha (IFN- α) doit être utilisé même en cas de présence d'aAc. En effet, le nombre de rémissions sous IFN- α , appréciées par la normalisation du bilan hépatique et la négativation de l'ARN viral par RT-PCR, est identique quel que soit le statut aAc initial [66-67]. Chez les patients sous bithérapie, les résultats restent controversés. De ce fait, les patients présentant un titre élevé d'aAc et une histologie compatible avec un overlap HCV-HAI ne sont pas traités par IFN [65].

Il est bien établi que l'IFN aggrave les maladies thyroïdiennes préexistantes. La présence d'aAc anti-thyropéroxydase (TPO) avant la mise sous IFN constitue un facteur de risque de

développer une dysthyroïdie au cours du traitement. À l'inverse, la présence d'aAc non spécifiques d'organes (AAN, anti-muscle lisse...) ne semble pas être un facteur de risque [66].

3.3. Influence des aAc sur la progression histologique de la maladie.

Pour de nombreux auteurs, la présence d'aAc ne semble pas influencer l'évolution de l'hépatite chronique [47, 65, 67]. Cependant plusieurs études [64, 68] ont comparé les lésions histologiques en fonction de la présence ou non des aAc et ont montré que la présence d'AAN était associée à des formes plus sévères d'HVC (corrélation entre la positivité des aAc et le degré de fibrose et d'activité nécrotico-inflammatoire histologique). Ainsi, la présence d'AAN a été proposée comme facteur prédictif de progression rapide vers la fibrose, principalement chez les patients ayant une hépatite C de génotype non-1 [70].

3.4. Cibles antigéniques

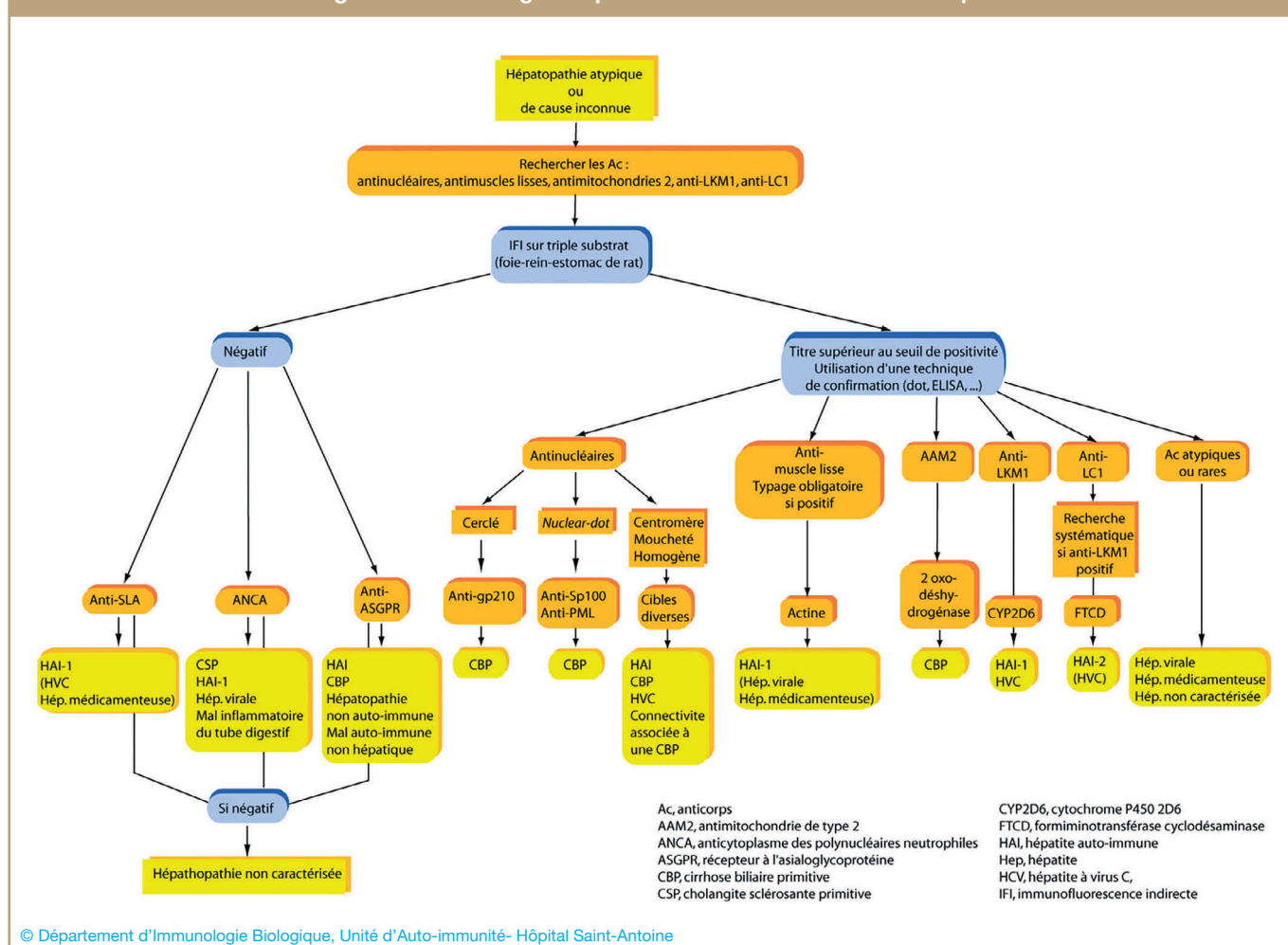
Si la plupart des cibles antigéniques associées aux maladies auto-immunes sont caractérisées, les antigènes associés aux hépatites virales sont moins bien connus et beaucoup restent encore non identifiés. Les cibles antigéniques reconnues par les aAc anti-LKM1 ont été les plus étudiées. Ces aAc présents au cours des HAI-2 et des HVC reconnaissent des épitopes différents du même antigène, le cytochrome P450D6 [77]. En effet, au cours des HAI-2, les aAc reconnaissent plus facilement des structures linéaires non conformationnelles (séquences 262-269, 373-389 et 410-429). À l'inverse, au cours des HVC, les épitopes reconnus comprennent les acides aminés 321-339, 200-214, 272-281 et sont conformationnels. L'existence de caractéristiques différentes, observées pour les aAc anti-LKM1 selon l'étiologie semble pouvoir être généralisée aux autres aAc. Ceci a été montré pour les aAc anti-mitochondrie 2, les antithyroïdiens et les aAc anti-récepteur à l'asialoglycoprotéine [47, 71].

4. Les hépatites médicamenteuses

À partir de 15 056 références bibliographiques, Biour *et al.* [72] ont répertorié 1 216 médicaments hépatotoxiques. Parmi ceux-ci, 80 s'accompagnent d'anticorps anti-tissus, principalement AAN et anti-muscle lisse non active. Chez l'homme, l'acide tiénique, un diurétique thiazidique actuellement retiré du marché, est le meilleur exemple d'HAI. Le médicament est capable de se fixer à l'isoenzyme 2C9 du CYP450 qui participe à sa conversion en métabolite actif (thiophène-sulfoxide). L'HAI induite par ce médicament présente des aAc anti-LKM2 dirigés contre le CYP2C9 [73]. De la même façon, les hépatites à la dihydralazine s'accompagnent d'un aAc anti-LM spécifiquement dirigé contre le CYP1A2 et les hépatites à la carbamazépine ou à la phénitoïne s'accompagnent d'aAc anti-LM dirigés contre le CYP2C11 [73].

L'hépatite à l'halothane présente un double mécanisme, immuno-allergique et auto-immun. L'halothane est oxydé par le CYP2E1 en un chlorure d'acyl réactif qui réagit avec des résidus lysines pour former des protéines trifluoroacétylées. Dans le sérum de ces patients atteints

Figure 3 - Arbre diagnostique de l'utilisation des autoanticorps.



d'hépatite sévère à l'halothane, il existe à la fois des Ac antitriphosphoryl (mécanisme immuno-allergique) et des aAc dirigés contre le CYP2E1 (auto-immunisation) [73]. L'enflurane, l'isoflurane et le desflurane, qui sont aussi métabolisés par le CYP2E1, peuvent présenter des hépatites identiques.

5. Les rejets d'allogreffe hépatique

Une prévalence élevée d'aAc (71 à 100 %), essentiellement AAN et anti-ML de spécificité non actine, pANCA à un moindre degré, a été observée chez des patients transplantés pour une pathologie non auto-immune et ayant présenté un rejet chronique précoce de leur greffon. Ces aAc peuvent également être détectés avant le rejet, une étude prospective a montré que la présence isolée d'aAc anti-ML après TH serait un facteur de risque de rejet chronique chez l'enfant [74]. La présence d'aAc (SMA de spécificité non actine) a également été décrite concomitante au rejet aigu [75]. À l'inverse, les aAc anti-LKM qui peuvent être présents dans les HAI de novo, ne sont pas détectés dans les rejets d'allogreffe hépatique [57].

6. Conclusion

L'indication majeure à la recherche de ces aAc est le diagnostic des principales maladies auto-immunes hépatiques que sont les HAI, la CBP et les formes mixtes ou « *overlap syndrome* » (CBP/HAI, HAI/CSP). Leur place dans la démarche diagnostique au laboratoire est résumée **figure 3**. Ces aAc peuvent également être recherchés dans un but pronostic (anti-SLA, anti-gp210, marqueurs de mauvais pronostic), en suivi de traitement (anti-LKM1, anti-LC1 variant selon le stade de l'HAI et le traitement utilisé) ou en suivi post-transplantation (la recherche d'aAc chez des patients transplantés pour des pathologies non auto-immunes peut aider au diagnostic de rejet ou d'HAI *de novo*). Enfin, la détection de ces aAc fait partie du bilan avant tout traitement antiviral chez un patient présentant une hépatite chronique C. La présence d'aAc doit donc toujours être interprétée en fonction du contexte clinique, des données biologiques ou histologiques, de la connaissance des sérologies virales et des prises médicamenteuses.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Poupon R. Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52 (5): 745-58.
- [2] Dahlqvist G, Gaoar F, Carrat F et al. Large-scale characterization study of patients with antimitochondrial antibodies but nonestablished primary biliary cholangitis. *Hepatology* 2016; DOI 10.1002/hep.28859.
- [3] Chantran Y, Ballot E, Johanet C. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: antimitochondrial autoantibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37 (4): 431-3.
- [4] Zamfir O, Briaud I, Dubel L et al. Anti-pyruvate dehydrogenase autoantibodies in extrahepatic disorders. *J Hepatol* 1999; 31 (5): 964-5.
- [5] Bailloud R, Bertin D, Roquelaure B et al. Anti-mitochondrial-2antibodies (anti-PDC-E2): a marker for autoimmune hepatitis of children? *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012; 36 (4): e57-9.
- [6] Moteki S, Leung PS, Dickson ER et al. Epitope mapping and reactivity of autoantibodies to the E2 component of 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis using recombinant 2-oxoglutarate dehydrogenase complex. *Hepatology.* 1996; 23 (3): 436-44.
- [7] Oertelt S, Rieger R, Selmi C et al. A sensitive bead assay for antimitochondrial antibodies: chipping away at AMA-negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (3): 659-65.
- [8] Courvalin JC, Lassoued K, Bartnik E et al. The 210-kD nuclear envelope polypeptide recognized by human autoantibodies in primary biliary cirrhosis is the major glycoprotein of the nuclear pore, *J. Clin. Invest.* 1990; 86 (1): 279-85.
- [9] Nickowitz RE, Worman HJ. Autoantibodies from patients with primary biliary cirrhosis recognize a restricted region within the cytoplasmic tail of nuclear pore membrane glycoprotein Gp210, *J. Exp. Med.* 1993; 178 (6): 2237-42.
- [10] Itoh S, Ichida T, Yoshida T, et al. Autoantibodies against a 210 kDa glycoprotein of the nuclear pore complex as a prognostic marker in patients with primary biliary cirrhosis, *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998; 13 (3): 257-65.
- [11] Sfakianaki O, Koulenta M, Tzardi M et al. Peri-nuclear antibodies correlate with survival in Greek primary cirrhosis patients. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (39): 4938-43.
- [12] Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, et al. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis, *J. Hepatol.* 2005; 42 (3) 386-92.
- [13] Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48 (3): 871-77.
- [14] Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR et al. Autoimmune liver serology: Current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (21): 3374-87.
- [15] Miyachi K, Hankins RW, Matsushima H et al. Profile and clinical significance of anti-nuclear envelope antibodies found in patients with primary biliary cirrhosis: a multicenter study, *J Autoimmun.* 2003; 20 (3) 247-54.
- [16] Mytilinaou MG, Meyer W, Scheper T et al. Diagnostic and clinical utility of antibodies against the nuclear body promyelocytic leukaemia and Sp100 antigens in patients with primary biliary cirrhosis. *Clin. Chim. Acta* 2012; 413 (15-16): 1211-6.
- [17] Granito A, Yang W-H, Muratori L et al. PML nuclear body component Sp140 is a novel autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (1): 125-31.
- [18] Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Gabeta S, Papamichalis P, Koukoulis GK et al. Clinical significance of the fluctuation of primary biliary cirrhosis-related autoantibodies during the course of the disease. *Autoimmunity* 2013; 46 (7): 471-9.
- [19] Bogdanos DP, Baum H, Butler P et al. Association between the primary biliary cirrhosis specific anti-sp100 antibodies and recurrent urinary tract infection, *Dig. Liver. Dis.* 2003; 35 (11) 801-5.
- [20] Chantran Y, Corpechot C, Haddouk D et al. Very poor clinical outcome of primary biliary cirrhosis patients with dual positivity for anti-gp210 and anti-sp100 autoantibodies. *Hepatology* 2013; 58: S786-7.
- [21] Lleo A, Selmi C, Invernizzi P et al. Apotopes and the biliary specificity of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 49 (3): 871-9.
- [22] Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H et al. Molecular mimicry of mitochondrial and nuclear autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 124 (7): 1915-25.
- [23] Ballot E, Bandin O, Chazouilleres O et al. Immune response to lipopolysaccharide in primary biliary cirrhosis and autoimmune diseases. *J Autoimmunity* 2004; 22 (2):153-8.
- [24] Deniziaut G, Ballot E, Johanet C. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37 (1): 105-7.
- [25] Terjung B, Spengler U. Atypical p-ANCA in PSC and AIH: a hint toward a leaky gut? *Clinic Rev Allerg Immunol* 2009; 36 (1): 40-51.
- [26] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 1999; 31 (5): 929-38.
- [27] Johanet C, Beleoken E, Ballot E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: antinuclear antibodies (ANA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (4): 394-6.
- [28] Li L, Chen M, Huang D, Nishioka M. Frequency and significance of antibodies to chromatin in type 1 autoimmune hepatitis, *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 (10): 1176-82.
- [29] Czaja AJ, Shums Z, Binder WL et al. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis, *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48 (8): 1658-64.
- [30] Huguet S., Labas V., Duclos-Vallée JC. et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 identified as an autoantigen in autoimmune hepatitis by proteome analysis, *Proteomics.* 2004; 4 (5): 1341-5.
- [31] Johanet C, Ballot E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Anti-smooth muscle antibodies (ASMA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (2): 189-91.
- [32] Chrétien-Leprince P, Ballot E, André C et al. Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a french multicenter study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2005; 1050: 266-73.
- [33] Couto C, Bittencourt PL, Porta G et al. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2014; 59 (2): 592-600.
- [34] Wies I, Brunner S, Henninger J. et al. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000; 335 (9214) 1510-5.
- [35] Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 auto-immune hepatitis, *J. Hepatol.* 2000; 33 (2) 208-15.
- [36] Baeres M, Herkel J, Czaja AJ et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristics, *Gut* 2002; 51 (2) 259-64.
- [37] Johanet C, Ballot E. Auto-antibodies in autoimmune hepatitis: anti-soluble liver antigen (SLA). *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012 ;36 (3): 244-6.
- [38] Eyraud V, Chazouillères O, Ballot E et al; Significance of autoantibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver int* 2009; 2 (6): 857-64.
- [39] Ma Y, Okamoto M, Thomas M.G et al. Antibodies to Conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease, *Hepatology* 2002; 35 (3) 658-64.
- [40] Vitozzi S, Lapiere P, Djilali-Saiah I et al. Anti-soluble liver antigen (SLA) antibodies in chronic HCV infection, *Autoimmunity.* 2004; 37 (3) 217-22.
- [41] Duclos-Vallée JC, Sebah M, Rifai K, et al. A 10 years follow up study of patients transplanted for autoimmune hepatitis: histological recurrence precedes clinical and biochemical recurrence. *Gut* 2003; 52 (6) 893-97.
- [42] Chen ZX, Shao JG, Shen Y et al. Prognostic implications of antibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine* 2015; 94 (23): e953.
- [43] Chantran Y, Ballot E, Johanet C. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Anti-asialoglycoprotein receptor (anti-ASGPR) antibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (5): 510-2.
- [44] Villalta D, Mytilinaou MG, Elsner M et al. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGPR) in patients with autoimmune liver diseases. *Clin. Chim. Acta* 2015; 450: 1-5.
- [45] Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Update on autoimmune hepatitis. *J. Clin. Trans. Hepatol.* 2015; 3 (1): 42-52.
- [46] Invernizzi P, Mackay IR. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (21): 3306-12.
- [47] Wasmuth HE, Stolte C, Geier A et al. The presence of non-organ-

specific autoantibodies is associated with a negative response to combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C, *BMC Infect. Dis.* 2004; 4 : 4.

[48] Johanet C, Ballot E. Autoantibodies in autoimmune hepatitis: Anti-liver kidney microsome type 1 (anti-LKM1) and anti-liver cytosol type 1 (anti-LC1) antibodies. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37 (2): 216-8.

[49] Liberal R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J. Autoimmunity* 2013; 46: 17-24.

[50] Lapierre P, Hajoui O, Alvarez F. Formiminotransferase cyclodeaminase is an organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999; 116 (3): 643-9.

[51] Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK et al. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60-83.

[52] Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C et al. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2 (9) 825-30.

[53] Invernizzi P, Mackay IR. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (21): 3306-12.

[54] Kerker N, Hadzic N, Davies ET et al. De-novo autoimmune hepatitis after liver transplantation, *Lancet* 1998; 351 9100() : 409-13.

[55] Heneghan MA, Portmann BC, Norris SM et al. Graft dysfunction mimicking autoimmune hepatitis following liver transplantation in adults, *Hepatology* 2001; 34 (3): 464-70.

[56] Petz W, Sonzogni A, Bertani A et al. A cause of late dysfunction after pediatric liver transplantation: de novo autoimmune hepatitis, *Transplant Proc* 2002; 34 (5): 1958-9.

[57] Riva S, Sonzogni A, Bravi M et al. Late graft dysfunction and autoantibodies after liver transplantation in children: Preliminary results of an Italian experience. *Liver Transpl* 2006; 12 (4): 573-7.

[58] Miyagawa-Hayashino A, Haga H, Egawa H et al. Outcome and risk factors of de novo autoimmune hepatitis in living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78 (1): 128-35.

[59] Aguilera I, Wichmann I, Sousa JM et al. Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo immune hepatitis following liver transplantation, *Clin Exp Immunol* 2001; 126 (3): 535-9.

[60] Huguet S, Vinh J, Johanet C et al. Identification by proteomic tool of atypical anti-liver/kidney microsome autoantibodies targets in de novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 345-57.

[61] Avitzur Y, Ngan BY, Lao M et al. Prospective evaluation of the prevalence and clinical significance of positive autoantibodies after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45 (2): 222-7.

[62] Muratori P, Granito A, Pappas G et al. The serological profile of the autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (6):1420-5.

[63] Johanet C. Autoanticorps et hépatites virales, *RFL* 2006; 384s: 20-2.

[64] Chrétien P, Chousterman M, Alsamad IA et al. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis. *J Autoimmun* 2009; 32 (3-4): 201-5.

[65] Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (8): 1074-85.

[66] Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A et al. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases, *Hepato-gastroenterology.* 1997; 44 (14) 417-25.

[67] Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD et al. Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *J. Viral. Hepat.* 2004; 11 (5) 459-64.

[68] Hsieh MY, Dai CY, Lee LP et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in pa9] Hsieh MY, Dai CY, Lee P et al. Antinuclear antibody titer and treatment response to peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C patients. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2012; 28 (2): 86-93.

[70] Manns MP, Vogel A. Autoimmune hepatitis, from mechanisms to therapy. *Hepatology* 2006; 43 (2 suppl 1): S132-44.

[71] Wu YY, Hsu TC, Chen TY et al. Proteinase 3 and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus (HCV) infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128 (2): 347-52.

[72] Biour M, Ben Salem C, Chazouilleres O et al. Drug-induced liver injury; fourteenth updated edition of the bibliographic database of liver injuries and related drugs. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28 (8-9): 720-59.

[73] Mizutani T, Shinoda M, Tanaka Y et al. Autoantibodies against CYP2D6 and other drug-metabolizing enzymes in autoimmune hepatitis type 2. *Drug Metab Rev* 2005; 37 (1):235-52.

[74] Avitzur Y, Ngan BY, Lao M et al. Prospective evaluation of the prevalence and clinical significance of positive autoantibodies after pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45 (2): 222-7.

[75] Duclos-Vallée JC, Johanet C, Bach JF et al. Autoantibodies associated with acute rejection after liver transplantation for type-2 autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2000; 33 (1): 163-6.

Cirrhose et hémostasie

Thomas Sinegre ^{a,*}, Aurélien Lebreton ^a

RÉSUMÉ

La cirrhose entraîne des altérations complexes des trois étapes de l'hémostase : l'hémostase primaire, la coagulation plasmatique et la fibrinolyse. Au cours de la dernière décennie le concept de coagulopathie du patient cirrhotique a considérablement évolué. Longtemps considéré comme étant « naturellement anticoagulé » du fait d'un allongement des tests classiques de la coagulation (temps de quick, temps de céphaline avec activateur), le patient cirrhotique, suite à des études cliniques et biologiques, n'apparaît plus aujourd'hui protégé du risque thrombotique. Des taux élevés de facteur de Willebrand compensent la thrombocytopénie/thrombocytopathie et restaurent une hémostase primaire fonctionnelle. La chute des facteurs procoagulants s'accompagne d'une diminution des inhibiteurs de la coagulation. La balance hémostatique apparaît donc rééquilibrée chez le patient cirrhotique bien qu'elle semble plus fragile. Le paradigme a évolué grâce aux données épidémiologiques mettant en avant un risque accru de thrombose, les hémorragies étant expliquées par une cause mécanique notamment la rupture de varices œsogastriques. Le développement des tests globaux d'évaluation de la coagulation tel que le test de génération de thrombine, sensible à la fois aux variations de facteurs procoagulants et anticoagulants, a permis de confirmer cet état d'hypercoagulabilité chez le patient cirrhotique. Enfin des anomalies de la fibrinofibrinolyse et du caillot de fibrine susceptibles d'avoir un effet prothrombotique ont également été retrouvées.

Cirrhose – hémorragie – hypercoagulabilité – thrombinographie – thrombose.

1. Introduction

Le développement d'une cirrhose est la conséquence de toute agression chronique du foie. La définition de la cirrhose est histologique : Il s'agit d'une affection diffuse et irréversible du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle qui détruit l'architecture hépatique lobulaire normale associée à la formation de nodules de structure anormale. Les trois principales conséquences de la cirrhose sont (i) une insuffisance hépatocellulaire secondaire à la perte des hépatocytes et à leur mauvaise vascularisation, (ii) une hypertension portale (HTP) liée à l'augmentation de la

a Service d'hématologie biologique

Service d'hématologie biologique
CHU Estaing
Place Lucie et Raymond Aubrac
63003 Clermont Ferrand Cedex 1

* Correspondance

tsinegre@chu-clermontferrand.fr

article reçu le 28 décembre 2016, accepté le 3 janvier 2017.

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

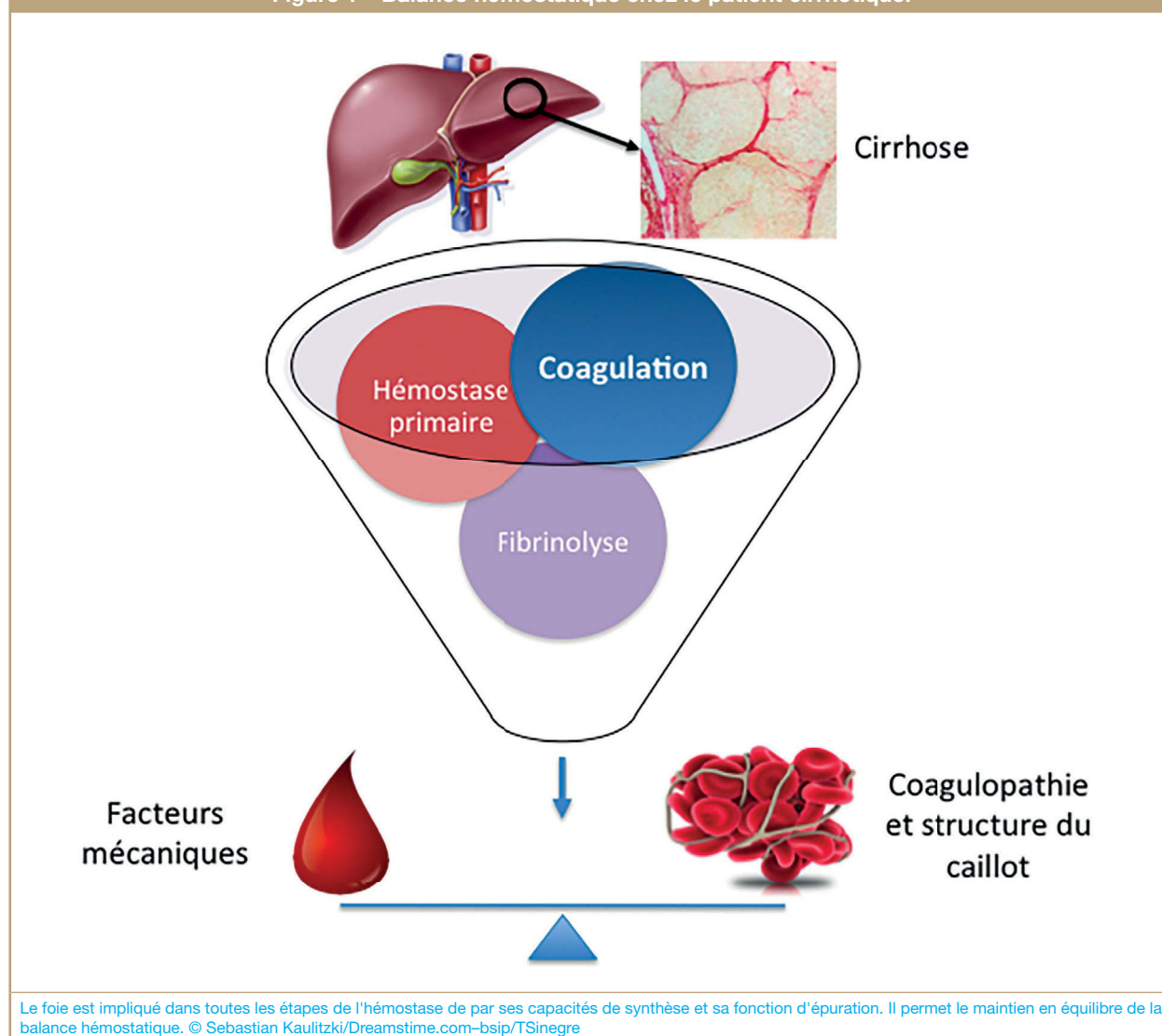
Hemostasis and cirrhosis

Cirrhosis causes complex alterations in the all steps of hemostasis: primary hemostasis, coagulation and fibrinolysis. Over the past decade, cirrhosis-induced coagulopathy concept has considerably updated. Long considered naturally "anticoagulated" through the prolongation of global tests such as the prothrombin time and activated partial thrombin time, patient with cirrhosis, thanks to clinical and biological studies, doesn't seem to be protected from thrombotic risk. High von Willebrand factor levels offset thrombocytopenia/thrombocytopathy and restore functional primary hemostasis. There is a concomitant decrease of procoagulants and anticoagulants factors. Therefore, the hemostatic balance appears to be rebalanced in patient with cirrhosis although it seems more fragile. The paradigm has changed thanks to the epidemiological data highlighting an increased risk of thrombosis, hemorrhage being explained by variceal bleeding. Studies based upon the recently developed modified thrombin generation assay, which is sensitive to procoagulant and anticoagulant factors variations, confirmed hypercoagulability phenotype in patient with cirrhosis. Finally, impairment of fibrin formation and perturbation of fibrin clot structure able to give a prothrombotic effect have also been found.

Cirrhosis – hypercoagulability – thrombin generation assay – thrombosis bleeding.

pression des vaisseaux en amont du foie avec notamment un ralentissement du flux de la veine porte et (iii) un état précancéreux car la cirrhose fait le lit de l'hépatocarcinome. D'un point de vue étiologique, la consommation excessive et prolongée d'alcool représente la cause la plus fréquente en Europe (50 à 75 % des cas) mais représente un diagnostic d'exclusion. Elle peut être associée à la présence d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) dans au moins 10 % des cas. L'infection chronique par le VHC est responsable du développement de 15 à 25 % des cirrhoses et l'on retrouve également parmi les étiologies les plus fréquentes : le syndrome métabolique, une infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) éventuellement surinfectée par une infection par le virus de l'hépatite D [1]. En France, la cirrhose est responsable d'environ 15 000 décès par an [2]. Le foie étant le principal lieu de synthèse des facteurs intervenant dans l'hémostase, toute insuffisance hépatocellulaire aura un impact sur les différentes étapes de l'hémostase : hémostase primaire, coagulation plasmatique et fibrinolyse (**figure 1**). La coagulopathie du patient cirrhotique a fait l'objet de nombreuses études cette dernière

Figure 1 – Balance hémostatique chez le patient cirrhotique.



décennie. En effet, avant 2005, la cirrhose était considérée comme une pathologie prédisposant à l'hémorragie comme le laissait supposer la perturbation des tests de coagulation de routine tels le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline avec activateur (TCA). Depuis 10 ans, cette vision de la coagulopathie associée à la cirrhose a été remise en cause et, comme en attestent des études récentes, le patient cirrhotique doit également être considéré comme un patient à risque d'événements thrombotiques. Dans cet article, nous synthétisons les complications hémostatiques de la cirrhose ainsi que les principaux impacts de la cirrhose sur les étapes de l'hémostase et la structure du caillot de fibrine.

2. Complications hémostatiques de la cirrhose

2.1. Complications hémorragiques

Les manifestations hémorragiques de type saignements prolongés aux coupures, ecchymoses, saignements cuta-

néomuqueux, épistaxis ou ménorragies sont fréquentes chez le patient cirrhotique [3]. Les complications hémorragiques les plus redoutées sont les hémorragies digestives, en raison du phénomène mécanique qui en est responsable et qui en fait toute leur gravité.

2.1.1. Rupture de varices œsophagiennes

Le développement de varices œsophagiennes (VO) est présent chez environ la moitié des patients au moment du diagnostic de la cirrhose. Leur développement est relié à la sévérité de la maladie hépatique évaluée le plus souvent par le score de Child-Pugh. Ce score intègre des critères cliniques et biologiques comme la présence d'une ascite, d'une encéphalopathie, la bilirubinémie, l'albuminémie et l'INR. La sévérité de la cirrhose est ainsi classée en 3 stades : Child-Pugh (CP) A, CP B et CP C, de la forme la moins sévère à la plus sévère. La prévalence des VO chez les patients CP A, CP B et CP C est d'environ 40 %, 65 % et 80 % respectivement. Chez les patients cirrhotiques nouvellement diagnostiqués, l'incidence de l'apparition de VO est d'environ 5 % par an [4]. La principale cause

de saignement chez les patients cirrhotiques est la rupture de VO. Cette complication hémorragique parfois cataclysmique représente la principale cause de mortalité chez le patient cirrhotique. Le saignement cesse spontanément dans environ 40 % de cas. La mortalité à 6 semaines est élevée (20 %). Plus de 5 % des patients décèdent d'une hémorragie non contrôlée dans les 48 heures qui suivent la rupture de VO [5].

2.1.2. Rupture de varices gastriques

Environ un tiers des patients souffrant d'HTP présentent des varices gastriques. Ces varices sont également responsables d'hémorragies mais dans une moindre mesure que les VO (environ 25 % de saignement sur 2 ans)[6]. En revanche, elles sont associées à un pronostic péjoratif.

Il est admis que même si la perturbation des tests de coagulation classiques évoque un risque hémorragique, la participation des troubles de l'hémostase accompagnant la cirrhose à ces complications hémorragiques semble relativement faible par rapport au phénomène mécanique qu'est la rupture d'un vaisseau sanguin de moyen calibre. Ces saignements sont plutôt la conséquence d'une HTP qu'une anomalie de l'hémostase.

2.2. Complications thrombotiques

2.2.1. Maladie thromboembolique veineuse et thrombose artérielle

Pendant de nombreuses années, le patient cirrhotique a été considéré comme « naturellement anticoagulé » en raison de la perturbation des tests de coagulation de routine. Les données de la littérature mettent à mal ce concept et il s'avère que les patients cirrhotiques ne sont pas protégés voire même à risque de développer une maladie thromboembolique veineuse (MTEV) [7]. La MTEV est représentée par la thrombose veineuse profonde (TVP) et sa complication, l'embolie pulmonaire (EP). Ces dernières années, plusieurs études ont évalué le risque de MTEV chez le patient cirrhotique, avec des résultats contradictoires. Dans une revue systématique de la littérature associée à une méta-analyse récente, Ambrosino et al. ont retrouvé un risque relatif de MTEV plus élevé chez le patient cirrhotique par rapport à une population saine [8]. Dans cette revue prenant en considération un grand nombre de patients cirrhotiques (n = 695 012) et une large cohorte de contrôles (n = 1 494 660), les auteurs ont retrouvé un risque plus important à la fois de TVP et d'EP. Les mécanismes conduisant à cette augmentation du risque thromboembolique chez le cirrhotique ne sont, à l'heure actuelle, pas totalement élucidés.

Concernant la thrombose artérielle (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral de nature ischémique), les données de la littérature semblent contradictoires dans la population cirrhotique. De toute évidence, le patient cirrhotique ne semble pas protégé vis-à-vis du risque thrombotique artériel [9, 10].

2.2.2. Thromboses veineuses portales

Le système porte représente les vaisseaux en amont du foie, naissant de la rate, du tube digestif ou du pancréas (veine mésentérique supérieure et veine splénique).

La convergence de ces veines constitue le tronc porte qui rejoint ensuite le foie. Une atteinte thrombotique de ces vaisseaux est fréquente au cours de la cirrhose : en effet, si environ 1 % de la population peut être affectée par une thrombose veineuse portale, le risque est augmenté par 8 dans la population cirrhotique. L'incidence de la thrombose porte varie de 7,4 % à 16 % et la prévalence de 0,6 à 25 % en fonction de la gravité de la maladie hépatique [11]. Le ralentissement du flux porte associé à l'hypertension portale explique en partie ce tropisme de la thrombose pour les vaisseaux du système porte. Cette thrombose est potentiellement grave car elle peut s'accompagner d'une rupture de varices œsophagiennes ou d'infarctus veineux mésentérique par extension du thrombus.

Tableau I – Hémostase primaire et cirrhose.

Taux de plaquettes	↓
Facteur von Willebrand	↑
Protéase du Willebrand (ADAMTS-13)	↓
©TSinegre	

3. Cirrhose et hémostase primaire

L'hémostase primaire est l'ensemble des mécanismes qui concourent à la formation du clou plaquettaire au niveau d'une brèche vasculaire. Le **tableau I** montre les variations des facteurs impliqués dans l'hémostase primaire. Les plaquettes participent au phénomène avec une adhésion au sous-endothélium lésé par l'intermédiaire du facteur Willebrand ce qui permet d'initier la formation du thrombus. Plusieurs mécanismes sont en cause impliquant un déséquilibre entre d'une part la production de plaquettes et d'autre part la durée de vie des plaquettes.

Une thrombopénie est fréquemment associée à la cirrhose et souvent bien tolérée. Les mécanismes sont multiples et associent souvent production de plaquettes en baisse et diminution de la durée de vie de ces dernières.

La thrombopoïèse ou l'ensemble des phénomènes à l'origine de la production de plaquettes est largement médiée par le foie qui est le lieu de synthèse du facteur de croissance le plus important de la mégacaryopoïèse, la thrompoïétine (TPO). La synthèse de TPO est liée à la capacité fonctionnelle des hépatocytes et est donc diminuée en cas d'insuffisance hépatique. Cela a pour conséquence une diminution de la thrombopoïèse dans la moelle osseuse engendrant une thrombopénie périphérique. Par ailleurs, des anomalies qualitatives de la lignée plaquettaire peuvent apparaître au cours de la cirrhose. Des étiologies telles que le VHC ou la consommation excessive et prolongée d'alcool sont susceptibles d'engendrer une maturation anormale des mégacaryocytes à l'origine d'une thrombocytopathie.

Une des causes associées à la diminution du taux de plaquettes circulantes est le phénomène d'hypersplénisme. L'hypertension portale provoque ainsi la séquestration splénique des éléments figurés du sang et notamment des plaquettes [12]. La durée de vie des plaquettes peut être également raccourcie par l'apparition durant la maladie hépatique chronique d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes à la surface plaquettaire. Leur fixation favori-

serait l'élimination plaquettaire par le système réticulo-endothélial. Ce phénomène est particulièrement retrouvé chez les patients atteints par le VHC [13].

Malgré la présence d'une thrombopénie et d'une thrombopathie régulièrement retrouvée dans la population cirrhotique les données de la littérature montrent que l'hémostase primaire n'est pas systématiquement mise en défaut et qu'un risque hémorragique n'est pas automatiquement associé à ces anomalies. En effet, des mécanismes de compensation sont également retrouvés chez les patients atteints de cirrhose. Parmi ceux-ci on note des niveaux élevés du facteur de Willebrand (vWF), la protéine liant les plaquettes au sous-endothélium et une diminution de la protéase clivant le vWF, l'ADAMTS-13. Ces modifications contribuent à l'initiation de l'hémostase primaire en dépit d'une activité fonctionnelle du vWF diminuée [14,15].

4. Cirrhose et coagulation plasmatique

La coagulation plasmatique est l'enchaînement de réactions enzymatiques ayant pour finalité la transformation du fibrinogène en réseau de fibrine qui consolide le thrombus plaquettaire au niveau de la brèche vasculaire. Ce processus fait intervenir des facteurs procoagulants et des inhibiteurs de la coagulation afin de maintenir le système en équilibre (figure 2). Le foie est un acteur central de la coagulation puisqu'il est le lieu de synthèse de la majorité

des facteurs de la coagulation ainsi que des molécules anticoagulantes. Il intervient également dans la clairance de ces protéines circulantes.

Une altération des fonctions hépatiques telles que la synthèse ou l'élimination de facteurs pro - ou anticoagulants est donc susceptible d'engendrer un déséquilibre hémostatique à l'origine de complications hémorragiques ou thrombotiques (figure 1).

4.1. Altération de la synthèse des facteurs de la coagulation

L'insuffisance hépatocellulaire retrouvée dans la cirrhose est associée à une perte des fonctions de synthèse hépatique. Les taux des facteurs procoagulants comme des molécules anticoagulantes vont ainsi décroître progressivement avec l'évolution de la maladie. Les patients à un stade précoce (CP-A) pourront présenter une diminution inconstante et modérée de la synthèse hépatique. Les facteurs à demi-vie courte tels que le facteur VII ou la protéine C seront les premiers impactés suivi par les facteurs II et X. Parallèlement au défaut de synthèse, l'obstruction biliaire engendrée par les différentes complications liées à la cirrhose est à l'origine d'un déficit en vitamine K. Le déficit est donc majoré pour les facteurs vitamine K dépendants.

Le taux de fibrinogène peut varier, allant de l'hypofibrinogénémie à l'hyperfibrinogénémie selon le stade de la cirrhose et les étiologies. On note parfois une dysfibrinogénémie associée, en raison d'une polymérisation des monomères de fibrine perturbée.

Figure 2 – Cascade de la coagulation.

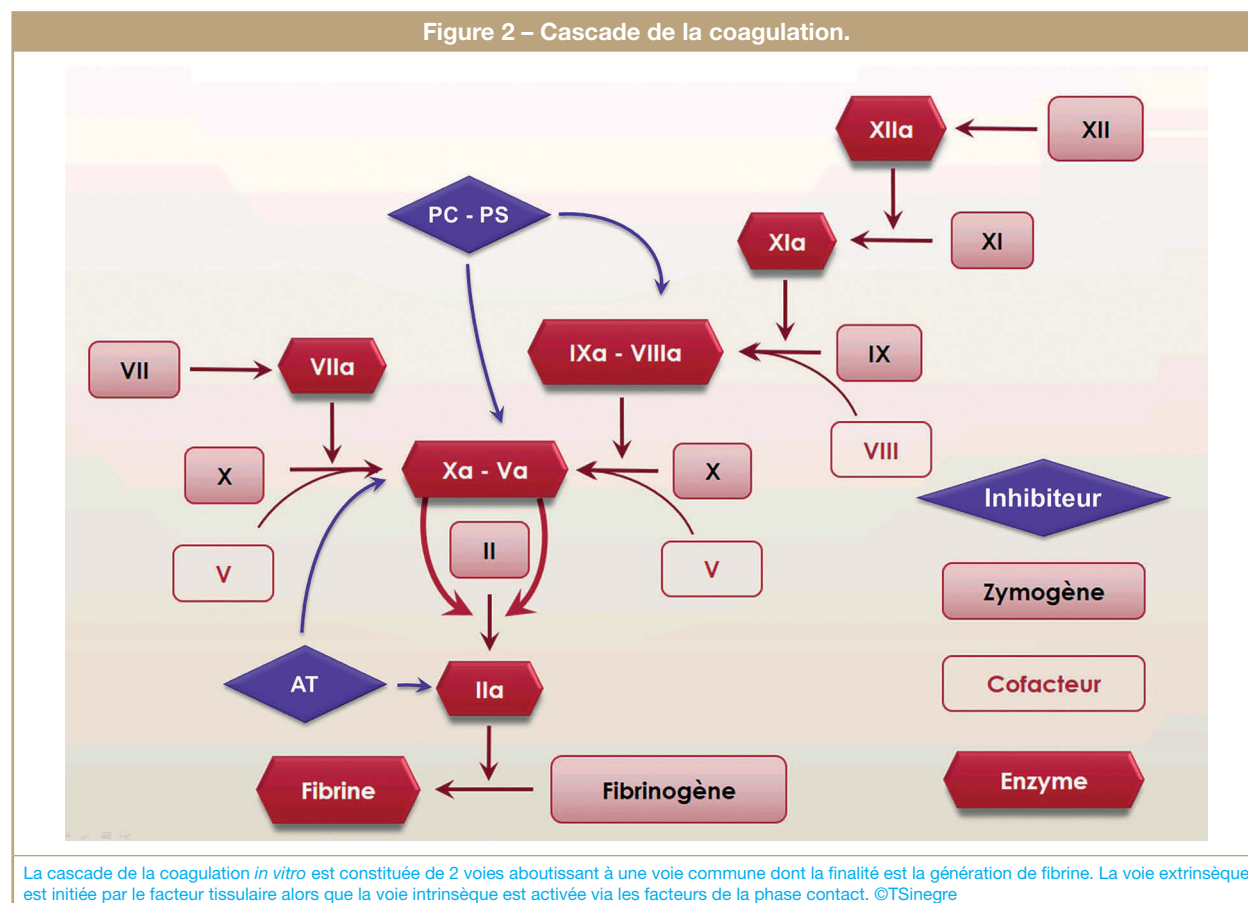


Tableau II – Anomalies de la coagulation et des marqueurs de la fibrinolyse rencontrés au cours de l'insuffisance hépatocellulaire et de ses principaux diagnostics différentiels.

	Cirrhose	CIVD	Fibrinolyse primitive	AVK
Tests globaux				
TP	↓	↓	↓	↓
TCA	↑	↑	↑	↑
TT	↑	↑	↑	N
Facteurs procoagulants				
Facteur VIII	↑	↓	↓	N
Facteur V	↓	↓	↓	N
Facteur VII	↓	↓	↓	↓
Facteur X	↓	↓	↓	↓
Facteur II	↓	↓	↓	↓
Fibrinogène	↓	↓	N	N
Marqueurs de fibrinolyse				
PDF	↑	↑	↑	N
D-Dimères	↑	↑	N ou ↑	N
Complexes solubles	N	↑	N	N
Inhibiteurs de la coagulation				
Antithrombine	↓	↓	N	N
Protéine C	↓	↓	↓	↓
Protéine S	↓	↓	↓	↓

©TSinegre

Dans la cirrhose, le taux de facteur V va diminuer mais plus tardivement. Des taux élevés sont par ailleurs retrouvés dans les carcinomes hépatocellulaires [16].

À l'inverse, l'autre cofacteur, le facteur VIII est augmenté par plusieurs mécanismes : (i) augmentation de sa protéine porteuse, le facteur de Willebrand (ii) diminution de son récepteur hépatique, la LDL related-protein (LRP), engendrant une diminution de la clairance du FVIII [17].

Les inhibiteurs de la coagulation diminuent également au cours de la cirrhose. En effet, les taux de protéine C, de protéine S et d'antithrombine chutent progressivement du stade CP-A à CP-C [17].

4.2. Diagnostic différentiel

Plusieurs pathologies, souvent aux conséquences graves, sont susceptibles de présenter les perturbations hémostatiques régulièrement retrouvées dans la cirrhose. Le diagnostic différentiel est parfois compliqué selon le contexte. Les syndromes de défibrination qui rassemblent la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et la fibrinolyse primitive sont caractérisés par une diminution du fibrinogène circulant et sont particulièrement à redouter en raison des complications thrombotiques ou hémorragiques associées. La CIVD est un syndrome acquis résultant d'une activation systémique et excessive de la coagulation. Il est caractérisé par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques (manifestations hémorragiques comme thrombotiques) qui sont le reflet de la formation inappropriée de thrombine puis de fibrine et de la consommation

des facteurs de la coagulation et des plaquettes. Toutes les étapes de l'hémostase sont donc impactées. La CIVD est rencontrée dans de nombreux contextes cliniques [18]. La fibrinolyse primitive est rencontrée dans diverses situations cliniques telles que certains cancers ou une chirurgie. Elle résulte de la transformation d'une quantité excessive de plasminogène en plasmine, enzyme clé de la fibrinolyse, qui va dégrader le fibrinogène et certains facteurs de la coagulation tels que les cofacteurs Va et VIIIa [19]. Enfin, l'hypovitaminose K d'origine iatrogène (traitement anti-vitamine K) ou pathologique (dénutrition, cholestase, résection intestinale...) entraîne une diminution des facteurs vitamine K dépendants (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). La vitamine K est indispensable à la gamma-carboxylation des acides glutamiques de ces facteurs, étape nécessaire à l'acquisition de leurs propriétés pro- ou -anticoagulantes (fixation du calcium, liaison aux phospholipides...).

L'ensemble de ces pathologies peut être associé à une perturbation des tests classiques de la coagulation tels que le TP ou le TCA. Seul un examen précis des variations des facteurs de la coagulation, des inhibiteurs de la coagulation, des D-dimères et des plaquettes, associé à la clinique permettra d'orienter le diagnostic et la prise en charge (**tableau II**).

4.3. Le « piège » des tests de routine

Les tests classiques tels que le TP ou le TCA ne sont pas le reflet exact des perturbations de la coagulation plasmatique qui ont pour origine la cirrhose. Ils ne sont pas non plus capables d'évaluer le risque hémorragique chez les patients cirrhotiques [20]. Il n'existe pas de corrélation avec la présence d'une symptomatologie hémorragique [21]. L'*International Normalized Ratio* (INR), bien qu'utilisé dans certains scores tel que le score de Child-Pugh, n'est pas validé pour la population cirrhotique [22].

Ces tests explorent les voies intrinsèque ou extrinsèque de la coagulation et s'affranchissant totalement du modèle cellulaire de la coagulation qui reflète au mieux le phénomène tel qu'il se déroule *in vivo*. L'allongement régulièrement retrouvé dans la population cirrhotique est le reflet du déficit en facteurs procoagulants. Ces tests n'intègrent pas la baisse concomitante en molécule anticoagulante comme la protéine C ou l'antithrombine [23].

Ces tests sont donc appropriés pour explorer un déficit en facteurs procoagulants mais ne rendent pas compte du nouvel équilibre hémostatique des patients cirrhotiques.

5. Cirrhose et fibrinolyse

La fibrinolyse rassemble les mécanismes permettant de dissoudre le caillot de fibrine. L'enzyme clé du processus est la plasmine qui provient de l'activation de son zymogène le plasminogène. Cette conversion est sous le contrôle d'activateurs comme le *tissue plasminogen activator* (t-PA), ou l'urokinase plasminogen activator (u-PA). Ces activateurs pro-fibrinolytiques sont régulés par 2 types d'inhibiteurs : (i) les inhibiteurs des activateurs du plasminogène : « plasminogen activator inhibitor 1 et 2 » (PAI-1 et PAI-2) ; (ii) les inhibiteurs directs de la plasmine : le « thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) et l'alpha-2-antiplasmine.

Tableau III – Variations des molécules impliquées dans la fibrinolyse.

Plasminogène	↓
t-PA	↑
Alpha2-antiplasmine	↓
TAFI	↓
PAI-1	↑

©TSinegre

La fibrinolyse est donc un processus en équilibre finement régulé, notamment par le foie qui synthétise l'ensemble des facteurs pro-fibrinolytiques et anti-fibrinolytiques à l'exception du t-PA et du PAI-1 dont l'origine est endothéliale. La cirrhose induit des modifications complexes du système fibrinolytique (**tableau III**). Le taux de t-PA est élevé en raison d'une clairance hépatique diminuée. Le taux de PAI-1 est variable, normal ou augmenté. De plus, la synthèse de l' α_2 -antiplasmine et du TAFI est diminuée, de même que celle du plasminogène [24]. L'influence globale de l'ensemble de ces modifications est difficile à préciser car parfois contradictoire dans la littérature. L'analyse isolée des facteurs est en faveur d'une hyperfibrinolyse et expose donc théoriquement les patients cirrhotiques à un risque de saignement [21]. Cependant, certains auteurs montrent que la fibrinolyse serait rééquilibrée [24]. Des approches plus globales telle que la mesure du temps de lyse du caillot montrent elles aussi des résultats discordants [24-26]. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si le phénomène de fibrinolyse est majoré chez le patient cirrhotique.

6. Nouvelle approche de l'hémostase

Depuis quelques années, les données de la littérature sur la coagulopathie induite par la cirrhose ont évolué. En effet, l'utilisation d'outils permettant d'évaluer la génération de thrombine au cours du temps et le développement de tests permettant d'évaluer la structure du caillot de fibrine sont à l'origine d'un changement de concept dans ce contexte.

6.1. Test de génération de thrombine

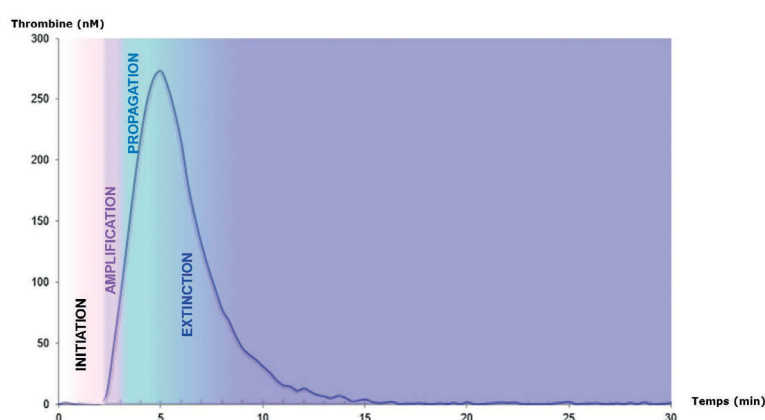
6.1.1. Principe de la thrombinographie

La thrombinographie (ou test de génération de thrombine) est un outil permettant d'évaluer la quantité de thrombine, l'enzyme clé de la coagulation, générée au cours du temps. Le test est initié par des réactifs contenant du facteur tissulaire, des phospho-

lipides, du calcium et un substrat fluorescent (lorsque la génération de thrombine est détectée par fluorimétrie). Le thrombinogramme (**figure 3**) permet de retrouver les différentes phases de la coagulation *in vivo* : la phase d'initiation (évaluée par le temps de latence), puis les phases d'amplification et de propagation permettant d'obtenir un pic de thrombine. La hauteur du pic et le temps jusqu'au pic sont des paramètres également évalués. La pente de cette cinétique de génération de thrombine est évaluée par l'index de vélocité. La phase d'extinction est liée à l'effet des inhibiteurs de la coagulation et surtout l'antithrombine, principal inhibiteur physiologique de la coagulation. L'aire sous cette courbe permet de déterminer le travail thrombinique total [27]. La standardisation de ce test très ancien a permis de revisiter le concept de la coagulopathie induite par la cirrhose au cours des 10 dernières années.

6.1.2. Intérêts de la thrombinographie

En plus de sa capacité à étudier la génération de thrombine au cours du temps, cet outil permet, contrairement aux tests de coagulation de routine tels le TP et le TCA, d'évaluer l'impact des inhibiteurs de la coagulation. En effet, les tests classiques de la coagulation n'étudient que les 5 premiers pourcents de thrombine générés ce qui ne permet pas d'avoir un reflet global de la coagulation. Le test de génération de thrombine est particulièrement sensible à l'antithrombine mais nécessite l'ajout de thrombomoduline pour sensibiliser le test à la voie de la protéine C. En effet, la thrombomoduline (glycoprotéine membranaire présente à de trop faible concentration dans le plasma circulant), est un acteur clé de la voie de la protéine C : la thrombine, fixée à la thrombomoduline, va activer la protéine C en protéine C activée. La protéine C activée va ensuite inhiber les FVa et FVIIIa.

Figure 3 – Les différentes étapes de la thrombinographie.

La thrombinographie qui a pour but de déterminer la cinétique de génération de thrombine se déroule en différentes étapes. Elle débute par une phase d'initiation de la coagulation grâce au facteur tissulaire qui va aboutir à la génération des premières traces de thrombine. Durant la phase d'amplification la thrombine va activer des facteurs de la coagulation en amont. La phase de propagation aboutit à la génération d'un pic de thrombine par le complexe prothrombinase. La phase d'extinction fait intervenir plusieurs phénomènes tels que l'action des molécules anticoagulantes ou l'épuisement des réserves de prothrombine. ©TSinegre

L'addition *in vitro* de thrombomoduline va donc sensibiliser le test à l'action de la protéine C. C'est à l'aide de cette thrombinographie et de sa version modifiée que le concept de la coagulopathie associée à la cirrhose a été revisité ces dernières années [28].

6.1.3. Thrombinographie et cirrhose

Des évolutions pratiques du test de génération de thrombine ont permis d'appliquer cette technique aux plasmas de patients atteints de cirrhose. Les toutes premières expériences réalisées ont pu démontrer que les patients cirrhotiques généraient moins de thrombine que les sujets sains (l'aire sous la courbe ou ETP était moins importante chez les cirrhotiques que chez les témoins sains) [29]. C'est en sensibilisant le système à la voie de la protéine C en ajoutant *ex vivo* de la thrombomoduline soluble qu'une équipe italienne a pu mettre en évidence une résistance à l'action de la thrombomoduline chez le patient cirrhotique : en effet, le ratio des ETP avec ou sans thrombomoduline était augmenté chez les patients cirrhotiques et cette résistance augmentait avec la sévérité de la maladie hépatique [30]. Une autre équipe a confirmé cette donnée en utilisant du Protac, un venin de serpent activant directement la protéine C [31]. De nombreuses études [32-33] ont ensuite confirmé ces données et les principaux déterminants de cette résistance à l'action de la thrombomoduline semblent être le déficit acquis en protéine C et l'élévation acquise en FVIII [30]. Cette donnée semble confirmée par une étude récente qui, en ajoutant *ex vivo* de la protéine C activée de manière à shunter l'activation de la protéine C, ne retrouve plus d'hypercoagulabilité chez le cirrhotique par rapport aux témoins [34]. L'étude de la génération de thrombine, sensibilisée à la voie de la protéine C, a donc permis de faire tomber le dogme selon lequel les patients cirrhotiques étaient naturellement anti-coagulés, comme le laissait penser les tests de routine. Cependant, la place de la génération de thrombine dans la prédiction du risque thrombotique reste encore à déterminer précisément. Toutefois, une étude récente a retrouvé une relation entre la résistance à la thrombomoduline et le développement de complications thrombotiques au niveau porte [35].

6.2. Structure du caillot de fibrine

L'étude de l'hémostase du patient cirrhotique démontre que la cirrhose est associée à des changements complexes de toutes les étapes de l'hémostase. L'apport de la génération de thrombine a permis de comprendre comment la coagulation du patient cirrhotique était rééquilibrée mais elle ne permet pas de prendre en compte les propriétés structurales du fibrinogène et du caillot de fibrine. Des études récentes sur la structure du caillot de fibrine du patient cirrhotique ont montré que l'agencement de la fibrine avait également des propriétés procoagulantes. En effet, une diminution de la perméabilité (permettant d'évaluer le maillage de la fibrine) est retrouvée chez les patients cirrhotiques par rapport aux témoins, traduisant une diminution de la taille des pores du caillot de fibrine [36]. Des modifications structurales du fibrinogène sont également retrouvées, à type d'hypersialylation [37] engendrant un retard à la conversion fibrinogène-fibrine. Le rôle exact de ces anomalies dans la prédisposition à la thrombose chez le patient cirrhotique reste à déterminer mais certaines de ces anomalies ont été retrouvées chez les patients ayant eu un infarctus du myocarde ou une maladie thromboembolique veineuse [38].

7. Conclusion

Le développement d'une cirrhose est associé à des anomalies complexes de toutes les étapes de l'hémostase. Pendant de nombreuses années, la cirrhose a été considérée comme une pathologie à risque hémorragique. Le taux de prothrombine permettait d'évaluer le risque hémorragique. Ces dernières années, des études clinico-biologiques ont permis de mettre en évidence que la balance de la coagulation était rééquilibrée et que le patient cirrhotique était exposé à des complications thrombotiques. Les mécanismes sous-jacents à cet état prothrombotique font actuellement l'objet de nombreuses études. Ces études devraient nous permettre d'identifier quels patients pourraient éventuellement bénéficier d'une thromboprophylaxie.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615): 838-51.
- [2] "Cirrhose | [SNFGE.org](http://www.snfge.org) - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive." [Online]. Available: <http://www.snfge.org/content/cirrhose>. [Accessed: 23-Dec-2016].
- [3] Craxi A, Cammà A, Giunta M. Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2000;11 (Suppl 1):75-9.
- [4] D'amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators. In: Groszmann RJ, Bosch J, editors. *Portal hypertension in the 21st century*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;2004:147-54.
- [5] De Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5(3): 645-63.

- [6] Mumtaz K, Majid S, Shah H, et al., Prevalence of gastric varices and results of sclerotherapy with N-butyl 2 cyanoacrylate for controlling acute gastric variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007;13(8):1247-51.
- [7] Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, et al., The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb. J* 2011; 9(1):1.
- [8] Ambrosino A, Tarantino A, Criscuolo L et al., The risk of venous thromboembolism in patients with hepatitis C. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116(5):958-66.
- [9] Tiukinhoy-Laing SD, Rossi JS, Bayram M, et al., Cardiac hemodynamic and coronary angiographic characteristics of patients being evaluated for liver transplantation. *Am J Cardiol* 2006;98(2):178-81.
- [10] Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, et al., Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010;55(2):467-75.
- [11] Ogren M, Bergqvist D, Björck M, et al., Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2115-9.

- [12] Peck-Radosavljevic M, Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol* 2000;14:60-66 Suppl.
- [13] Violi F, Basili S, Raparelli V, et al., Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011;55(6):1415-27.
- [14] Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM et al., Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2016 epub
- [15] Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, et al., Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatol* 2006;44(1):53-61
- [16] Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6(6):1247-57.
- [17] Lisman T, Bakhtiari K, Pereboom ITA, et al., Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010;52(3):355-61.
- [18] Gando S, Levi M, Toh CH, Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer* 2016;2:16037
- [19] Kolev K, Longstaff C, Bleeding related to disturbed fibrinolysis. *Br J Haematol* 2016;175(1):12-23.
- [20] Kujovich JL, Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol* 2015;1:243-9.
- [21] Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, et al., Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatol Baltim Md* 2006;44(4):1039-46.
- [22] Segal SB, Dzik WH, Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45(9):1413-25.
- [23] Tripodi A, Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(5):462-7.
- [24] Lisman T, Leebeek FW, Mosnier LO, et al., Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001;121(1):131-9.
- [25] Colucci M, Binetti BM, Branca MG et al., Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatol* 2003;38(1):230-7.
- [26] Rijken DC, Kock EL, Guimarães AH et al., Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2116-22.
- [27] Lecompte T, Wahl D, Regna V. Thrombinographie. *Hématologie* 2006;12(2):115-27.
- [28] Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *Br J Haematol* 2009;147(1):77-82.
- [29] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al., Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatol Baltim Md* 2005;41(3):553-8.
- [30] Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al., An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009;137(6):2105-11.
- [31] Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, et al., Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1994-2000.
- [32] Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al., Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatol* 2010;52(1):249-55
- [33] Delahousse B, Labat-Debelleix V, Decalonne L, et al., Comparative study of coagulation and thrombin generation in the portal and jugular plasma of patients with cirrhosis. *Thromb Haemost* 2010;104(4):741-9.
- [34] Tripodi A, Primignani M, Lemma L et al., Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013;59(2):265-70.
- [35] La Mura V, Tripodi A, Tosetti G et al., Resistance to thrombomodulin is associated with de novo portal vein thrombosis and low survival in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2016;36(9):1322-30.
- [36] Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J et al., Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2016;14(5):1054-66.
- [37] Lisman T, Ariëns RA, Alterations in Fibrin Structure in Patients with Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(4):389-96.
- [38] Undas A, How to Assess Fibrinogen Levels and Fibrin Clot Properties in Clinical Practice?. *Semin Thromb Hemost* 2016;42(4):381-8.

Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique

Patrick Pham^a, Voreak Suybeng^a, Mohamed Takka^a, Nelly Bosselut^a, Rodolphe Sobesky^b, Jocelyne Hamelin^a, Didier Samuel^b, Raphaël Saffroy^a, Antoinette Lemoine^{a,*}

RÉSUMÉ

La cirrhose est un problème de santé publique au niveau mondial. Le diagnostic de cirrhose sous-tend un risque accru de morbidité et de mortalité mais également de développement d'une tumeur primitive du foie, la plus fréquente étant le carcinome hépatocellulaire (CHC). Dans les pays en développement, l'hépatite virale représente le principal facteur de risque, tandis que dans les pays développés, l'épidémie d'obésité, de diabète et de stéatohépatite non alcoolique (NASH) contribue à l'augmentation observée de l'incidence du CHC. Le diagnostic précoce est crucial pour faire bénéficier les patients des traitements curatifs que sont la résection chirurgicale, l'ablation par radiofréquence et la transplantation hépatique. On recommande aux patients cirrhotiques de subir une surveillance du CHC par échographie abdominale à intervalles de 6 mois. Les algorithmes de diagnostic actuels pour le CHC reposent sur des caractéristiques radiologiques typiques dans l'imagerie par contraste dynamique, tandis que l'utilisation de l' α -foetoprotéine (AFP) comme outil indépendant pour la surveillance du CHC n'est pas recommandée par les directives actuelles en raison de sa faible sensibilité et spécificité. D'autres bio-marqueurs sériques et des sous-classifications histo-moléculaires basées sur des signatures ou des anomalies génétiques sont prometteurs pour une amélioration de la prise en charge des patients. Cependant, ils nécessitent des évaluations cliniques plus larges pour être appliqués à la pratique clinique. Afin d'optimiser la prise en charge des patients au sein d'équipes spécialisées, l'utilisation d'un arbre décisionnel (classification BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer*) est recommandée. Il répartit les patients atteints de CHC en 5 stades, pour déterminer le pronostic et l'attribution du traitement.

Alpha-foetoprotéine - carcinome hépatocellulaire - cirrhose - classification thérapeutique - échographie abdominale - populations à haut risque.

SUMMARY

Diagnosis and surveillance of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

Liver cirrhosis is a common and growing public health problem with high morbidity and mortality that can be controlled by adequate surveillance programs performed by experienced personnel. Early diagnosis is crucial for curative treatments. Cirrhotic patients are recommended to undergo HCC surveillance by abdominal ultrasounds every 6 months. Serum biomarkers such as alpha-fetoprotein can help diagnosis and surveillance of cirrhosis evolution, HCC development and treatments efficacy. However, the use of α -fetoprotein as an independent tool for HCC surveillance is not recommended by current guidelines due to its low sensitivity and specificity. Molecular classification of HCC based on gene signature or gene sequence abnormalities are not ready for clinical application. Clinical practice is based on staging algorithms for treatment decisions that includes the evaluation of tumor stage, cirrhosis stage, functional performance status according to recommendations from guidelines.

Alpha-fetoprotein - hepatocellular carcinoma - cirrhosis - staging classification - abdominal ultrasounds - high-risk populations.

1. Introduction

La cirrhose est une atteinte sévère du parenchyme hépatique caractérisée par une transformation de l'architecture normale du foie, associant du tissu cicatriciel ou fibrose au développement de nodules hépatocytaires de structure anormale.

^a Biochimie et Oncogénétique

^b Centre Hépatobiliaire, Hôpital Paul Brousse, Villejuif
Hôpitaux Universitaires Paris-Sud
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris
Inserm UMR-S 1193; Université Paris-Sud

* Correspondance

* antoinette.lemoine@u-psud.fr

Ces anomalies architecturales sont associées à des zones inflammatoires, une obstruction de la circulation sanguine et biliaire et constituent les foyers de développement du carcinome hépatocellulaire.

La cause principale de la cirrhose est une inflammation chronique liée à une consommation chronique d'alcool, la persistance de virus hépatotropes, certaines maladies auto-immunes ou mono-géniques (hémochromatose, maladie de Wilson), ainsi qu'une accumulation hépatocytaire chronique de lipides (stéatose) au cours du syndrome métabolique conduisant au développement d'une entité histo-pathologique, la stéatose inflammatoire non alcoolique classiquement dénommée par son terme anglo-saxon NASH (*Non Alcoholic Steato-Hepatitis*). L'obésité, le diabète et la stéatohépatite sont reconnus en tant que causes du CHC [1,2]. Cette dernière pathologie est devenue la cause la plus fréquente de consultations médicales dans les services d'hépatologie des pays industrialisés. Du fait de la diversité des étiologies, il n'existe pas de mécanisme

article reçu le 27 janvier 2017, accepté le 2 février 2017.

© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

biologique unique ou prépondérant en dehors de la production excessive de radicaux libres de l'oxygène ou des cytokines pro-inflammatoires.

La cirrhose peut évoluer silencieusement sur plusieurs années par des stades intermédiaires selon le degré d'inflammation (hépatite chronique) et de fibrose. Ces anomalies morphologiques tendent à évoluer vers une perte de parenchyme et s'accompagnent d'altérations des fonctions hépatiques essentielles, dont les stades ultimes sont l'insuffisance hépatocellulaire et le développement de tumeurs primitives, la plus fréquente étant le carcinome hépatocellulaire (CHC). La cirrhose est une maladie fréquente dont l'incidence est probablement sous-estimée par l'absence de signes cliniques et biologiques spécifiques.

La cirrhose évolue lentement et le diagnostic aux stades précoces est difficile. Les paramètres biologiques du dépistage et suivi de la cirrhose sont basés sur l'évaluation de fonctions essentielles assurées exclusivement dans le foie telles que la synthèse des facteurs de coagulation (taux de prothrombine, facteur V) et de l'albumine, ou encore le catabolisme et l'élimination de molécules telles que les immunoglobulines A polyclonales, la bilirubine ou l'ammoniac. La nécrose des hépatocytes est évaluée par la libération des transaminases dans la circulation sanguine, la cholestase par une augmentation des phosphatases alcalines (PAL) et des γ -GT (gamma-glutamyl-transférase).

La cirrhose est le siège de développement de CHC nécessitant un suivi régulier de cette population à risque afin d'identifier le plus précocement possible le développement d'une tumeur. Le dépistage du CHC est réalisé au cours du suivi de la maladie cirrhotique, quelle que soit l'étiologie, du fait que cette tumeur se développe dans environ 80-90 % des cas sur cirrhose [3,4]. Le dépistage est réalisé principalement par imagerie et des analyses biologiques sanguines de biomarqueurs qui ont peu évolué au cours des vingt dernières années. Leur manque de spécificité et de sensibilité limite l'amélioration attendue de la prise en charge thérapeutique des patients ayant développé un CHC. Des espoirs pour une meilleure prise en charge du CHC reposent sur une classification histo-moléculaire ou signatures géniques permettant de mieux individualiser les traitements.

2. Le dépistage et le suivi de la cirrhose

La cirrhose correspond au stade ultime des maladies chroniques du foie, dont l'origine peut être virale (infection par les virus de l'hépatite A, B, C, ou, moins connus par les virus des hépatites D, E, F ou G), alcoolique, médicamenteuse, génétique ou métabolique. La maladie est insidieuse et reste longtemps asymptomatique. La vitesse d'évolution de la maladie et la survenue de complications sont imprévisibles. La cirrhose est souvent diagnostiquée au stade des complications telles que le CHC ou les hémorragies digestives. Le diagnostic de la cirrhose repose sur des signes cliniques évocateurs tels qu'un foie dur, des angiomes stellaires, une splénomégalie, la présence d'une ascite ou d'un ictère, auxquels s'ajoutent des anomalies visibles en imagerie (foie à contour bosselé, dysmorphie du foie, signes d'hypertension portale) ainsi que des anomalies

biologiques (thrombopénie, anomalies de l'hémostase dont la diminution du taux de prothrombine).

En l'absence de certitude diagnostique, la biopsie hépatique reste l'examen essentiel pour poser le diagnostic de cirrhose et évaluer la sévérité de la fibrose et de l'inflammation [5]. Cependant, cet examen peut entraîner des complications dont la plus sévère est une hémorragie. C'est pourquoi, depuis quelques années, le dépistage est préférentiellement basé sur l'utilisation de tests non invasifs de fibrose. Ces tests comportent une mesure de l'élasticité du foie par ultrasons (Fibroscan®) ainsi que des tests biochimiques tels que le Fibrotest, le Fibromètre et l'Hepascore qui permettent l'analyse de plusieurs marqueurs sanguins dont les résultats sont organisés sous la forme de scores. La plupart de ces tests non invasifs ont été développés pour l'évaluation de la fibrose au cours de l'infection chronique par le VHC mais ont été également validés dans d'autres indications telles que l'infection par le VHB, la maladie alcoolique ou la NASH.

Les examens biologiques nécessaires au diagnostic de cirrhose, recommandés par la HAS, sont présentés dans le **tableau 1**. Les résultats qui évoqueraient une cirrhose doivent inciter le médecin de premier recours à adresser le patient à un hépato-gastro-entérologue.

Dans les formes très évoluées, la cirrhose ne se guérit pas, en dehors d'un recours à la transplantation hépatique. Dans les cas de cirrhose récemment constituée, on peut observer une régression lente de la cirrhose avec le contrôle de l'agent causal (6,7). La prise en charge de la maladie consiste à stopper son évolution en traitant sa cause et à éviter certaines complications, notamment les infections ou les hémorragies digestives. Le sevrage alcoolique, le contrôle du syndrome métabolique (régime amaigrissant, contrôle du diabète) ainsi que les traite-

Tableau 1 - Examens biologiques sanguins nécessaires à la consultation spécialisée en vue du diagnostic de cirrhose.

Examens biologiques sanguins nécessaires à la consultation spécialisée en vue du diagnostic de cirrhose	
Tests biologiques sanguins	Variations recherchées et seuils
NFS-plaquettes	Thrombopénie, leucopenie, neutropénie, macrocytose
Bilirubine totale, activité des alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT), γ -glutamyl-transférase (γ -GT) et phosphatases alcalines (PAL)	Augmentation
Electrophorèse des protéines	Bloc β - γ Hypo-albuminémie
Taux de prothrombine	Diminution
Glucose Triglycérides, Cholestérol	Augmentation Valeurs anormales du bilan lipidique
Ferritine	> 300 μ g/l chez un homme > 200 μ g/l chez une femme
Coefficient de saturation de la transferrine	> 45 %
Antigène Hbs Anticorps anti-Hbs Anticorps anti-HBc	Positivité Négativité Positivité
Anticorps anti-VHC	Positivité

© Recommandations HAS 2006

ments antiviraux sont les armes essentielles pour lutter contre les principales causes. Certaines vaccinations sont recommandées, notamment celle contre l'hépatite B, pour éviter une éventuelle aggravation de la maladie hépatique. D'autres vaccinations telles que celle contre la grippe et les pneumocoques sont recommandées comme pour d'autres maladies chroniques évoluées.

La surveillance ultérieure des patients dont le foie est cirrhotique est basée sur l'évaluation de la sévérité de la cirrhose, estimée par le score de Child-Pugh et le score MELD, la détection de complications cliniques et la détection de lésions ou nodules hépatiques suspects, évocateurs d'un CHC (**tableau II**).

Tableau II - Score de Child-Pugh.

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grades I et II	Grades III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/L)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

© 2002 Flammarion Médecine-Sciences [59]

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points (classe A);
- entre 7 et 9 points (classe B);
- entre 10 et 15 points (classe C).

3. Le dépistage et le suivi du carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (HCC) est la cinquième tumeur la plus fréquente dans le monde et son incidence augmente constamment dans le monde occidental. L'étiologie est principalement l'hépatite virale chronique avec prédominance de l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) en Asie et en Afrique et l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) dans les pays occidentaux. Le CHC est la troisième cause de décès par cancer dans le monde [8], due principalement au manque de thérapies curatives pour la majorité des patients au moment du diagnostic. En effet, les approches curatives telles que la résection ou la transplantation ne sont applicables que pour les CHC dont le stade de développement est précoce [9]. Malgré une amélioration continue de la prise en charge du CHC, son pronostic demeure médiocre, avec un taux de survie globale à 1 an de 47 % [10]. Par conséquent, des outils précis permettant un diagnostic précoce du CHC chez les patients à haut risque, c'est-à-dire les patients atteints de cirrhose, sont clairement nécessaires.

3.1. La population soumise au dépistage du CHC

Comme la plupart des CHC se développent dans le foie cirrhotique [11], la surveillance des patients atteints de maladie hépatique chronique avancée est fortement recommandée [12]. Les directives actuelles, établies par l'Association

américaine pour l'étude du foie (AASLD) et l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL), recommandent une surveillance régulière en utilisant l'échographie abdominale pour détecter la transformation maligne [13]. L'EASL recommande une surveillance par échographie tous les 6 mois sauf si un nodule de moins de 1 cm est détecté sur un foie cirrhotique, auquel cas l'EASL recommande une surveillance tous les 4 mois la première année et tous les 6 mois ensuite.

Ce dépistage doit s'adresser en priorité aux patients cirrhotiques. Le dépistage s'adresse également à des patients non cirrhotiques s'ils sont porteurs du VHB avec une hépatite active ou avec des antécédents familiaux de CHC. Chez les patients ayant eu une fibrose extensive, l'éradication virale, en particulier avec les antiviraux directs, diminue le risque de survenue du CHC mais n'élimine pas le risque [14].

3.2. La place de l'imagerie

Le diagnostic du CHC dépend des observations d'imagerie, la première d'entre elle étant l'échographie abdominale. Cet examen indolore, accessible, rapide, non invasif et d'un coût peu élevé est facilement accepté par les patients et permet des mesures répétées. Le dépistage semestriel par échographie du CHC a été décrit pour être coût-efficace: il a été associé à une augmentation du taux de patients qui accèdent à un traitement curatif (+30 %) et à une meilleure survie (+10 %). Il est cependant difficile à réaliser chez les obèses et ne permet pas de différencier les lésions bénignes des lésions malignes de petite taille dans le contexte de la cirrhose nodulaire. En effet, des nodules dysplasiques peuvent se transformer en carcinome [15]. La détection précoce des nodules dysplasiques avec de petites zones de CHC est fondamentale pour un traitement efficace. C'est pourquoi, une imagerie plus performante est recommandée à partir d'un scanner multi-détecteurs à 4 phases ou d'une IRM renforcée par contraste dynamique. Le diagnostic doit être basé sur l'identification de la caractéristique typique du CHC (hyper-vascularisation à la phase artérielle, avec lavage à la phase portale, persistant à la phase portale tardive). Alors qu'une technique d'imagerie est nécessaire pour les nodules d'un diamètre de plus de 1 cm, une démarche plus prudente fondée sur l'utilisation de deux techniques est recommandée dans les configurations sous-optimales. Le rôle de l'échographie de contraste ultrasonore (ECUS) et de l'angiographie est un sujet à controverse. L'utilisation du TEP scan n'est pas appropriée pour le diagnostic précoce.

S'il n'y a pas d'imagerie typique, une biopsie tissulaire doit être effectuée pour porter le diagnostic. Cependant, malgré les progrès technologiques de l'imagerie hépatique conduisant à une meilleure détection du CHC, la spécificité de ces techniques reste parfois tributaire de la compétence de l'opérateur. La sensibilité de l'échographie pour la détection de CHC à un stade précoce a été rapportée de seulement 63 % dans ce contexte [16]. Ainsi, des bio-marqueurs supplémentaires du CHC précoce sont nécessaires pour compléter le dépistage par échographie.

3.3. La place des marqueurs biologiques

3.3.1. Les bio-marqueurs sériques

Au total, trois bio-marqueurs sériques ont été évalués pour déterminer le risque de cancer du foie dans les populations à haut risque : l'AFP, le rapport entre l'AFP lécithinique et l'AFP totale (AFP-L3) et la des-gammaprothrombine (DCP). Cependant, la plupart des études sur la performance des bio-marqueurs dans la détection du CHC n'ont pas été effectuées dans un cadre de surveillance, mais ont comparé les concentrations de bio-marqueurs chez les patients atteints de CHC avec un groupe témoin, le plus souvent représenté par des patients souffrant de maladies chroniques du foie.

3.3.2. L' α -foetoprotéine

L' α -foetoprotéine (AFP) est le marqueur sérique le plus fréquemment utilisé pour la surveillance du CHC dans le monde, bien que tous les CHC ne libèrent pas de l'AFP dans la circulation sanguine. Sa valeur diagnostique est plus sujette à controverse. Dans le passé, une concentration significative d'AFP dans le sérum d'un patient ayant une cirrhose et une masse suspecte dans le foie de plus de 2 cm était suffisante pour diagnostiquer le CHC [12]. Une étude randomisée et contrôlée menée dans une population de haut risque en Chine a montré que le dépistage par mesure de l'AFP a conduit à un diagnostic plus précoce de CHC, mais n'avait aucun impact sur la mortalité [16]. Le dépistage semestriel du CHC par la mesure de l'AFP dans une étude basée sur la population en Alaska a été efficace pour détecter le CHC à un stade précoce et augmenter significativement les taux de survie [17]. Cependant, la sensibilité de cette analyse varie de 39 à 65 %, et sa spécificité de 76 à 94 % pour la détection du CHC dans différentes cohortes de patients [13]. Une méta-analyse sur la performance de l'AFP dans le diagnostic du CHC incluant sept études, a révélé une sensibilité combinée de 66 % avec une spécificité de 86 % [surface sous courbe (AUC) = 0,87] [18]. Dans une autre méta-analyse comprenant dix études, la sensibilité combinée de l'AFP pour le diagnostic de CHC était de 51,9 %, avec une spécificité de 94 % (AUC = 0,81) [19]. Un inconvénient majeur de l'AFP comme outil de surveillance est que les taux sériques sont influencés par l'activité de la maladie hépatique sous-jacente et par conséquent augmentés chez les patients présentant des taux élevés d'alanine-aminotransférase (ALT), même en l'absence de CHC, comme le montre le HALT-C [20]. La divergence dans la sensibilité et la spécificité de l'AFP dans ces études est probablement liée à une variété de facteurs, comme des étiologies différentes, des critères d'inclusion et des seuils de positivité variables. En outre, la biologie des CHC est assez hétérogène, avec seulement une petite proportion de patients atteints de CHC ayant des taux élevés d'AFP sérique, conduisant à une faible sensibilité du marqueur. La notion de seuils de positivité de l'AFP pour le dépistage de CHC sur un foie cirrhotique est importante à considérer. À des seuils de 10-20 ng/mL, la sensibilité diagnostique pour les tumeurs précoces est de seulement 48 % [21]. Des concentrations d'AFP élevées et supérieures à 400 ng/mL ont été retenues comme diagnostiques pour le CHC chez les patients atteints de cirrhose (recommandations de l'EASL) [13].

Par conséquent, selon les dernières directives européennes, l'AFP n'est pas recommandée en combinaison avec l'échographie pour le diagnostic du CHC puisque le gain de 6-8 % en taux de détection obtenu grâce à elle ne contrebalance pas l'augmentation des faux positifs et finit par entraîner une augmentation d'environ 80 % du coût de chaque petit CHC diagnostiqué [13].

3.3.3. Les autres biomarqueurs

D'autres marqueurs ont été étudiés afin d'améliorer la sensibilité et la spécificité du dépistage précoce du CHC. Le rapport de l'AFP glycosylée (fraction L3) sur l'AFP totale dans la prédiction précoce du développement du CHC chez les patients souffrant d'une infection chronique par le VHB ou le VHC a récemment été évalué dans une étude japonaise. Chez des sujets avec des concentrations faibles d'AFP et sans résultat échographique suspect, une élévation de la hs-AFP-L3 permettait de prédire le développement de CHC un an avant le diagnostic (34,3 % des patients) [22]. La des-gamma-carboxyprothrombine (DCP), également connue sous le nom de prothrombine induite en l'absence de vitamine K II (PIVKA II), est un autre marqueur sérique utilisé pour la surveillance des patients à risque et le diagnostic des CHC, y compris dans les premiers stades [23]. La protéine PIVKA-II est une forme immature de la prothrombine aussi connue sous le nom de DCP. Elle est formée par un défaut de gamma-carboxylation de la prothrombine, une protéine de coagulation sanguine synthétisée dans le foie. En l'absence de vitamine K ou lorsque son action est inhibée, PIVKA-II ou DCP est libérée dans le sang. De plus, des concentrations sériques et tissulaires anormalement élevées de PIVKA-II ont été associées à la présence d'une invasion tumorale micro-vasculaire [24], un facteur de risque majeur de récurrence tumorale et de mortalité du CHC malgré l'absence de définition consensuelle [25]. Plusieurs études ont évalué l'exactitude diagnostique des concentrations sériques élevées de DCP ou PIVKA-II chez les patients atteints de CHC [23], seules ou en association avec celles de l'AFP, principalement dans les pays asiatiques [26]. Les études dans les populations occidentales sont encore rares, aux Etats Unis [27] ou en Europe [28]. Différentes valeurs de seuil de détection ont été rapportées entre 40 et 150 mAU/mL avec des sensibilités diagnostiques variant de 29 % à 89 % et des spécificités autour de 87-95 % pour le DCP dans le diagnostic de CHC [29]. Les valeurs seuils en Europe semblent nettement supérieures au seuil de 40 mAU/mL utilisé dans les pays asiatiques. Malgré une bonne spécificité, la sensibilité semble trop faible pour un dépistage en masse du CHC. D'autres études avec une taille d'échantillons plus grande sont nécessaires pour confirmer ces valeurs seuils. Cependant, comme pour l'AFP, plusieurs facteurs ont été décrits pour influencer les concentrations sériques du marqueur : le sexe, l'origine ethnique [27], l'étiologie de la maladie du foie, l'insuffisance hépatique et surtout le stade du cancer. La présence d'une maladie hépatique avancée ainsi qu'une albuminémie diminuée, un rapport AST/ALT élevé ou une sévérité attestée par un score Child-Pugh élevé ont été associés à des concentrations modérément élevées de DCP chez les patients témoins atteints d'hépatite chronique ou fibrose avancée sans CHC [27]. En revanche, les concentrations

de DCP ne différaient pas avec la gravité de la cirrhose chez les patients atteints de CHC [30] suggérant que le bio-marqueur DCP pourrait être un marqueur plus objectif de CHC quelle que soit la gravité de la cirrhose.

Certaines études ont étudié la performance diagnostique combinée des trois bio-marqueurs non invasifs les plus utilisés dans le CHC, à savoir l'AFP, l'AFP-L3 et le DCP. En effet, certaines tumeurs peuvent sécréter l'AFP seule, tandis que d'autres ne sécrètent que le DCP, les deux marqueurs ou aucun des deux. En comparant 164 patients européens atteints de CHC à 422 sujets atteints d'une maladie hépatique chronique, une augmentation significative des concentrations sériques de l'AFP a été démontrée chez les patients atteints de CHC avancé et d'hépatite virale, tandis que la DCP était plus fréquemment élevée chez les patients atteints de CHC de stade précoce ou un CHC développé sur une NASH. Cependant, aucun des deux paramètres, s'ils étaient considérés seuls, pouvait identifier indépendamment plus de 30 % des patients atteints de CHC mais l'association de l'AFP à un seuil de 10 ng/mL et de DCP à seuil de 5 ng/mL a montré une sensibilité de 55 % pour le CHC à un stade précoce et de 78 % pour tous les stades [31]. Une augmentation de la sensibilité jusqu'à 84 % a été observée en ajoutant l'AFP-L3 [32]. L'utilisation additionnelle de variables cliniques, comme l'âge et le sexe, a encore amélioré la performance du modèle. Marrero et al. [33] ont trouvé une sensibilité de la DCP à 79 % pour les CHC en phase précoce chez les patients ayant une étiologie virale, tandis que l'AFP était plus performante dans les cas d'étiologie non virale. Inversement, le dosage du DCP peut également être meilleur que l'AFP chez les patients atteints de NASH [31]. D'autres bio-marqueurs sériques ont été évalués de façon plus sporadique. Le GPC-3, facteur de croissance insulinaire [34], le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou Dickkopf-1 [35], la protéine de Golgi 73 (GP73), l'interleukine-6 (IL-6) et l'antigène carcinome des cellules squameuses (SCC) [36]. Dans une étude comparant 144 patients avec CHC à 152 patients avec cirrhose et 56 témoins sains, GP73 avait une sensibilité de 62 % et une spécificité de 88 % à un seuil de positivité de 10 unités relatives [37]. Une autre étude, portant sur 4217 sujets dont 789 avec CHC, a révélé une sensibilité de 74,6 % et une spécificité de 97,4 % à un seuil de 8,5 unités relatives [38]. En utilisant des valeurs de positivité différentes, la sensibilité de l'IL-6 variait de 46 % à 73 % avec une spécificité de 87 % à 95 % [36]; Dans une grande étude comprenant 961 patients, le SCC avait une sensibilité de 42 % et la spécificité de 83 % en utilisant un seuil de 3,8 ng/mL [36]. Dans une étude rétrospective, Liu et al. [39] ont constaté que des concentrations plasmatiques élevées d'IL-17 avaient une sensibilité de 74,3 % et une spécificité de 75,6 % (AUC = 0,86) à la valeur seuil de 4,23 ng/L; cependant, la précision diagnostique de l'IL-17 était plus faible que celle de l'AFP (sensibilité et spécificité respectives de 100 % et 66 %), à la valeur seuil de 10,25 mg/L (AUC = 0,96). L'ostéopontine, une glycol-phosphoprotéine liant les intégrines, a été étudiée dans sept études résumées dans une méta-analyse [18]. La sensibilité combinée de l'ostéopontine pour le CHC était de 86 % avec une spécificité de 86 %, montrant une précision diagnostique

similaire à celle de l'AFP; cependant, d'autres études de validation sont nécessaires avant de recommander l'utilisation de ce bio-marqueur en pratique clinique.

3.3.4. Les bio-marqueurs génétiques

Des bio-marqueurs génétiques ont été décrits récemment et sont en cours d'évaluation. Une classification moléculaire du CHC, basée sur les signatures génétiques ou des anomalies moléculaires, est de description récente et prometteuse pour une amélioration de la prise en charge des patients. Cependant, elle n'est pas suffisamment avancée pour être appliquée à la pratique clinique. Un certain nombre de voies de transduction de signal ont été reconnues comme des acteurs critiques de la pathophysiologie de carcinogenèse hépatique. Les principales sont la voie Wnt/ β -caténine, les voies impliquant p53 ou la protéine du rétinoblastome pRb1, la voie de la protéine-kinase activée par un mitogène (MAPK), la voie Ras/AKT/STAT, les mécanismes de réponse au stress cellulaire, comme les protéines de choc thermique, et les voies de signalisation impliquant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) et le TGF- β (« *transforming growth factor- β* ») [40,41]. Concernant le CHC, une étude cas-témoin récente a révélé une association importante entre le polymorphisme génétique de facteur de croissance épidermique (EGF) et le risque de CHC dans une population de sujets cirrhotiques [42]. Des signatures moléculaires peuvent aider à distinguer les nodules dysplasiques du CHC bien différencié. Chez les patients asiatiques et occidentaux atteints d'une infection par le VHC, des signatures de gènes spécifiques ont été rapportées pour refléter avec précision la progression pathologique de la maladie de la cirrhose à la dysplasie vers le CHC précoce et avancé [43]. De plus, un ensemble de trois gènes incluant glypican3 (GPC3, 18 fois plus de HCC, $p = 0,01$), LYVE1 (12 fois moins de HCC, $p = 0,0001$) et survivine (2,2 fois plus de HCC, $p = 0,02$) avaient une précision de 94 % pour distinguer les nodules dysplasiques du CHC précoce dans la cirrhose liée au VHC [44]. La protéine de choc thermique 70 (HSP-70) et la protéine associée à cyclase 2 sont d'autres bio-marqueurs de tissus potentiellement utiles dans le diagnostic de CHC [45]. Ces bio-marqueurs protéiques sont inclus dans le diagnostic pathologique du CHC selon les recommandations de l'*International Consensus Panel*. L'immuno-coloration pour la GPC3, la HSP-70, la glutamine-synthétase et/ou les profils d'expression génétique (GPC3, LYVE1 et survivine) est recommandée pour distinguer les nodules dysplasiques de haut grade d'un CHC précoce. Une coloration supplémentaire peut être envisagée pour détecter les caractéristiques des cellules progénitrices (K19 et EpCAM) ou pour évaluer la néo-vascularisation (CD34). Le profil d'expression génique des cellules mononucléées du sang périphérique utilisant des microarrays et l'analyse des données bioinformatiques ont permis d'identifier une signature sanguine de trois gènes codant pour le récepteur chimique CXCR2 motif 2 (CXCR2), le récepteur chimiokine C2 de type 2 (CCR2) et la protéine de liaison E1A P400 (EP400). Elle est capable de prédire le CHC avec une sensibilité de 93 % et une spécificité de 89 % [46]. Les microARN (miRNA) sont de petites molécules d'ARN non codantes qui servent de régulateurs post-trans-

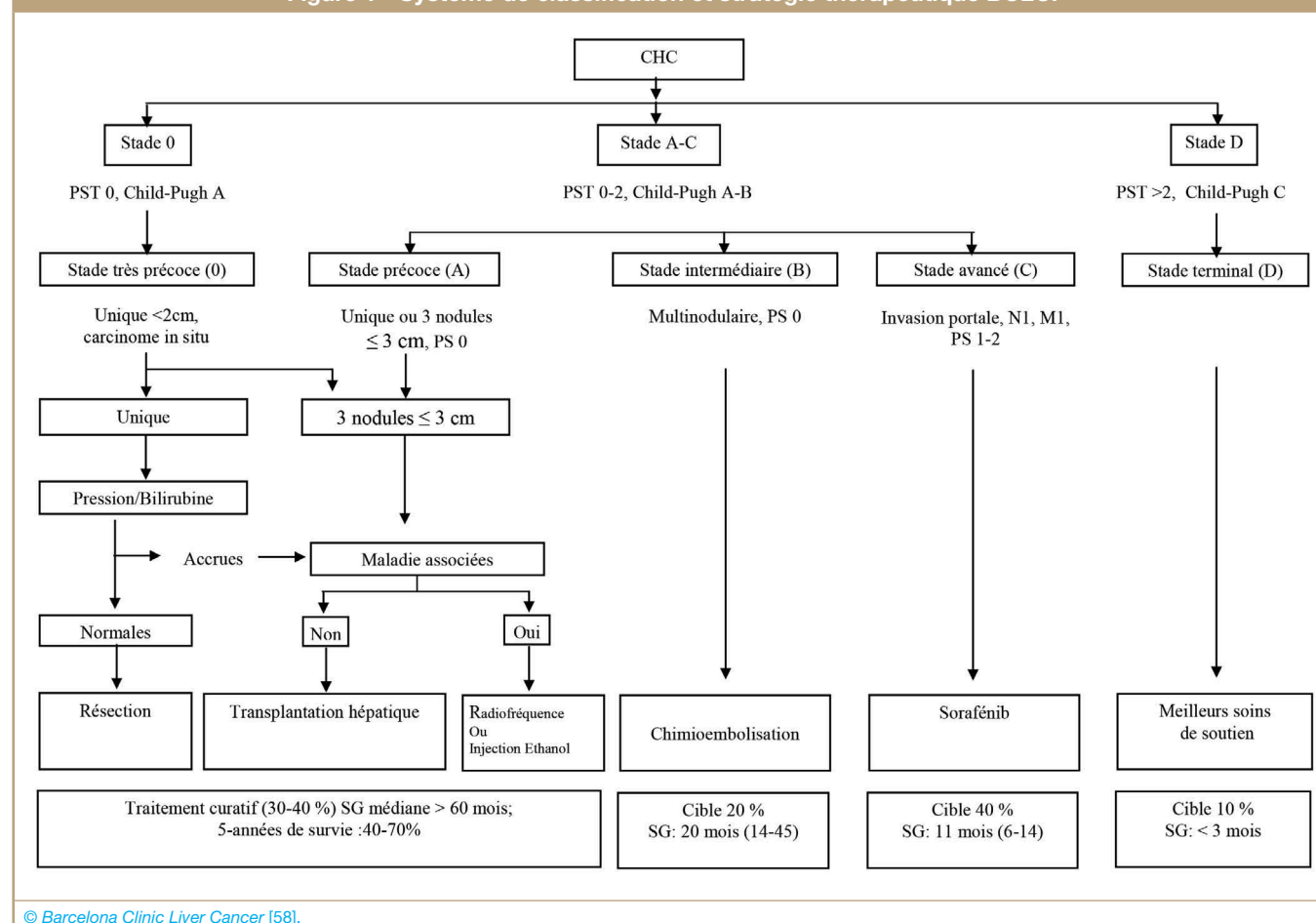
criptionnels sur l'expression d'ARNm et qui interfèrent avec la traduction d'ARN en protéine [47]. De plus, ils peuvent être libérés de la cellule en combinaison avec d'autres protéines ou en tant que molécule libre [48,49]. Le tissu hépatique normal libère trois miRNAs, miR-122, miR-192 et miR-199a/b-3p, représentant plus de 70 % du miRNA total libéré [50]. Dans le CHC, un large spectre de changements des profils d'expression de miRNA (microRNAoma) a été rapporté [50], ce qui suggère que des miRNAs pourraient devenir des bio-marqueurs diagnostiques intéressants. Pour améliorer l'utilité diagnostique des miRNA dans le CHC, Li et al [51] ont effectué un séquençage en profondeur dans des échantillons groupés de patients atteints de HBV chronique, de CHC et des témoins avec et sans cancer. Ils ont reconnu un modèle de 6 miRNA différemment exprimés chez les patients atteints de CHC. L'utilisation de trois miRNA (miR-25, miR-375 et let7f) présentait une sensibilité de 97,9 % et une spécificité de 99,1 % pour discriminer les témoins et les patients avec CHC. L'utilisation de deux miRNAs (miR-10a et miR-125b) pouvait discriminer de façon adéquate la cohorte avec le HBV chronique et le HCC associé au VHB avec une AUC de 99,2 % (sensibilité 98,5 % et spécificité 98,5 %)[51]. Dans une autre étude, un groupe de sept miRNA (miR-122, miR-192, miR-21, miR-223, miR-26a, miR-27a et miR-801) a fourni

une haute précision diagnostique pour l'identification des CHC [52], avec une sensibilité de 81,8 % et une spécificité de 83,5 %, indépendamment du stade de la maladie. Cependant, l'expression de miRNA sélectionnés a été analysée à l'aide de techniques complémentaires, donnant des résultats discordants [52,53]. De même, miR-122, le miRNA le plus abondant dans le foie, a également été trouvé en quantité importante dans le sérum de patients HCC [54], mais également dans d'autres affections inflammatoires du foie, comme l'hépatite aiguë et chronique et la NASH [55]. Dans ce contexte, d'autres études sont nécessaires pour établir la capacité de ces bio-marqueurs à discriminer entre les maladies chroniques du foie et CHC.

4. Une classification pour uniformiser la prise en charge thérapeutique

Le diagnostic précoce du CHC est crucial afin de pouvoir utiliser les traitements curatifs. La résection chirurgicale, l'ablation par radiofréquence et la transplantation hépatique sont considérées comme les pierres angulaires de la thérapie curative, tandis que chez les patients présentant

Figure 1 - Système de classification et stratégie thérapeutique BCLC.



des CHC plus avancés, les options recommandées incluent le sorafénib et la chimio-embolisation transartérielle. Afin de faciliter et d'uniformiser la prise en charge des patients au sein d'équipes spécialisées, l'EASL recommande l'utilisation de la classification de Barcelone BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), qui répartit les patients atteints de CHC en 5 stades, pour déterminer le pronostic et l'attribution du traitement. Cette classification prend en compte des facteurs pronostiques (statut tumoral, fonction hépatique, état de santé général), des variables dont dépendent les traitements (*figure 1*). De plus, cette classification a été approuvée par la société américaine et validée dans des cohortes européennes et américaines [56,57]. L'intégration de bio-marqueurs sériques et moléculaires à cette classification doit permettre d'améliorer la stratification des patients.

Le CHC de stade précoce (stade 0) a le meilleur pronostic et se caractérise par la présence d'une lésion de moins de 2 cm de diamètre, sans évidence d'invasion vasculaire chez les patients présentant une cirrhose stable (classe A de Child-Pugh).

Les patients atteints de CHC au stade A peuvent présenter soit une lésion solitaire, soit jusqu'à trois lésions de moins de 3 cm de diamètre. Ces patients ont une fonction hépatique relativement préservée (Child-Pugh classe A ou B) et un bon état fonctionnel (PS 0-2). Le taux de survie à 5 ans est de 50 % à 75 %. Comme indiqué dans la figure, le traitement peut être différent en fonction de la présence d'hypertension portale, du degré de dysfonction hépatique et d'autres comorbidités.

Les patients atteints de CHC à stade intermédiaire (stade B) ont une cirrhose de classe A ou B de Child-Pugh, un bon état fonctionnel (PS 0) et un CHC multi-nodulaire, sans signe d'invasion vasculaire. Les patients présentant des signes d'invasion vasculaire ou de propagation extra-hépatique ont un stade avancé de CHC (stade C). Ces patients présentent généralement un état fonctionnel plus mauvais (PS 1 ou 2).

Les patients atteints de CHC de stade terminal (stade D) présentent une cirrhose décompensée (Child-Pugh classe C), un mauvais état fonctionnel (PS > 2) et une croissance tumorale avancée (invasion vasculaire et/ou extra-hépatique). Malheureusement, ces patients ne reçoivent aucun bénéfice des thérapies actuellement disponibles, et la survie est généralement d'environ 3 mois.

6. Conclusion

Le CHC est un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale en raison de l'incidence croissante et de la mortalité élevée tant dans les pays en développement que dans les pays développés. Le diagnostic précoce du CHC dans des populations à risque, incluant en particulier les patients cirrhotiques, est crucial pour l'utilisation de traitements curatifs. En conséquence, les patients présentant un risque de développer un CHC devraient être suivis régulièrement pour diagnostiquer le CHC au stade initial. Les sociétés savantes recommandent aux patients cirrhotiques une surveillance du CHC par échographie abdominale à intervalles de 6 mois. Les algorithmes de diagnostic actuels pour le CHC reposent sur des caractéristiques radiologiques typiques par imagerie de contraste dynamique, tandis que l'utilisation des bio-marqueurs sériques, dont le plus reconnu dans le monde est le dosage de l' α -foetoprotéine n'est pas recommandée par les directives actuelles comme outil indépendant pour la surveillance du CHC en raison de ses faibles sensibilité et spécificité. D'autres bio-marqueurs sériques ont été évalués et semblent prometteurs. Malheureusement, la plupart des preuves proviennent d'études de cas et d'études rétrospectives. Il est nécessaire de procéder à des études plus vastes, multicentriques et randomisées afin de définir l'approche thérapeutique la plus appropriée et fondée sur des données probantes pour les patients atteints de CHC.

Liens d'intérêts: les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2462-2467.
- [2] Marrero J, Fontana R, Fu S et al. Alcohol, tobacco and obesity, are synergistic risk factor for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 218-224.
- [3] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999 Mar 11; 340(10): 745-750.
- [4] Katsagari D, Papak J, Pasha AS et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014 Aug 19; 161(4): 261-269.
- [5] Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-1457.
- [6] Hammel P, Couvelard A, O'Toole D et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001 Feb 8; 346(6): 418-423.
- [7] Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for Chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008 Dec 4; 359(23): 2442-2455.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
- [9] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 1907-1917.
- [10] Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1485-1491.
- [11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 928-945.
- [12] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
- [13] European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-943.
- [14] Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008 Sep 16; 149(6): 399-403.

- [15] Matsui O, Kobayashi S, Sanada J et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging* 2011; 36: 264-272.
- [16] Chen JG, Parkin DM, Chen QG et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003; 10: 204-209.
- [17] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000; 32: 842-846.
- [18] Wan HG, Xu H, Gu YM et al. Comparison osteopontin vs AFP for the diagnostic of HCC: a meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 706-714.
- [19] Xu C, Yan Z, Zhou L et al. A comparison of glypican-3 with alpha-fetoprotein as a serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 1417-1424.
- [20] Richardson P, Duan Z, Kramer J et al. Determinants of serum alpha-fetoprotein levels in hepatitis C-infected patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 428-433.
- [21] Li C, Zhang Z, Zhang P et al. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatol Res* 2014; 44: E11-E25.
- [22] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F et al. Clinical utility of AFP-L3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2196-2205.
- [23] Lieberman HA, Furie BC, Tong MJ et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-1431.
- [24] Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K et al. Predictors of microvascular invasion before hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2010; 102: 462-468.
- [25] Rodriguez-Peralvarez M, Luong TV, Andreana L et al. A systematic review of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: diagnosis and prognostic variability. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 325-339.
- [26] Toyoda H, Kumada T, Osaki Y, et al. Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1528-1536.
- [27] Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 64-74.
- [28] Pote N, Cauchy F, Albuquerque M, et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J Hepatol* 2015; 62: 848-854.
- [29] Hu B, Tian X, Sun J, Meng X. Evaluation of individual and combined applications for serum biomarkers for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 23559-23580.
- [30] Sultanik P, Ginguay A, Vandame J et al. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy-prothrombin for hepatocellular carcinoma in a French cohort using the Lumipulse G600 analyser. *J Viral Hepat* 2017; 24: 80-85.
- [31] Ertle JM, Heider D, Wichert M et al. A combination of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2013; 87: 121-131.
- [32] Hadziyannis E, Sialevis K, Georgiou A et al. Analysis of serum alpha-fetoprotein-L3% and des-gamma-carboxyprothrombin markers in cases with misleading hepatocellular carcinoma total alpha-fetoprotein levels. *Oncol Rep* 2013; 29: 835-839.
- [33] Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma-carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 137: 110-118.
- [34] Kumada T, Toyoda H, Tada T et al. High-sensitivity Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein assay predicts early detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2014; 49: 555-563.
- [35] Toyoda H, Kumada T, Tada T et al. Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/ml. *Cancer Sci* 2011; 102: 1025-1031.
- [36] Witjes CD, van Aalten SM, Steyerberg EW et al. Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* 2013; 7: 59-64.
- [37] Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O et al. GP 73, a resident Golgi glycoprotein is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 43: 1007-1012.
- [38] Mao Y, Yang H, Xu H et al. Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma. *Gut* 2010; 59: 1687-1693.
- [39] Liu J, Zhou G, Lu W. Plasma interleukin 17 in the diagnosis hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 39 cases. *J Cancer Res Ther* 2014; 10 Suppl: 304-306.
- [40] Aravelli RN, Steer CJ, Cressman EN. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 2047-2063.
- [41] Liu CC, Wang YH, Chuang EY, Tsai MH, Chuang YH, Lin CL, et al. Identification of a liver cirrhosis signature in plasma for predicting hepatocellular carcinoma risk in a population-based cohort of Hepatitis B carriers. *Mol Carcinog* 2014; 53: 58-66.
- [42] Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008; 299: 53-60.
- [43] Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007; 45: 938-947.
- [44] Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006; 131: 1758-1767.
- [45] Minguez B, Lachenmayer A. Diagnosis and prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Dis Markers* 2011; 31: 181-190.
- [46] Shi M, Chen MS, Sekar K, Tan CK, Ooi LL, Hui KM. A blood-based three-gene signature for the non-invasive detection of early human hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50: 928-936.
- [47] Link A, Kupcinskis J, Wex T, Malfertheiner P. Macro-role of microRNA in gastric cancer. *Dig Dis* 2012; 30: 255-267.
- [48] Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, Galas MJ, Wang K. The MicroRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin Chem* 2010; 56: 1733-1741.
- [49] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogossova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 10513-10518.
- [50] Hou J, Lin L, Zhou W, Wang Z, Ding G et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR-199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2011; 19: 232-243.
- [51] Li LM, Hu ZB, Zhou ZX et al. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807.
- [52] Zhou J, Yu L, Gao X et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4781-4788.
- [53] Tominaru Y, Eguchi H, Nagano H et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-175.
- [54] Xu J, Wu C, Che X et al. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122 and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis. *Mol Carcinog* 2011; 50: 136-142.
- [55] Schütte K, Schulz C, Link A et al. Current biomarkers for hepatocellular carcinoma: surveillance, diagnosis and prediction of prognosis. *World J Hepatol* 2015; 7: 139-149.
- [56] Grieco A, Pompili M, Caminiti G et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411-418.
- [57] Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an american cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-717.
- [58] Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
- [59] Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N et al. *Hépatologie clinique* 2^e édition. Flammarion Médecine-Sciences 2002: 629-641.

QCM Évaluez-vous !

*Ceci est un questionnaire à choix multiples.
Par conséquent, il est possible que certaines questions
puissent bénéficier de plusieurs réponses possibles.
Dans ce cas, il s'agit de les cocher toutes.*

1 Au sujet des examens permettant d'explorer les fonctions hépatiques, trouvez les propositions vraies:

- ☐ A. La bilirubine non conjuguée réagit directement avec le réactif de diazotation.
- ☐ B. L'activité des phosphatases alcalines est déterminée globalement sur le substrat para-nitro-phényl-phosphate à pH alcalin.
- ☐ C. L'albumine plasmatique est diminuée précocement dans l'insuffisance hépatique.
- ☐ D. Les activités des transaminases ASAT et ALAT sont déterminées sur le même couple de substrats.
- ☐ E. Au cours de la cirrhose du foie, le bloc $\beta\gamma$ retrouvé à l'électrophorèse des protéines sériques est dû à une augmentation de la transferrine.

2 Au sujet des ictères, trouvez les propositions vraies:

- ☐ A. La grande douve peut être la cause d'un ictère cholestatique.
- ☐ B. L'ictère hémolytique du nouveau-né est dû à une immaturité hépatique.
- ☐ C. Les hépatites virales induisent un ictère à bilirubine non conjuguée (plus de 80 % de la bilirubine totale).
- ☐ D. Les ictères hépatocytaires sont classés dans les ictères à bilirubine conjuguée (plus de 80 % de la bilirubine totale).
- ☐ E. La maladie de Dubbin-Johnson est un syndrome héréditaire cholestatique.

3 Une cholestase chronique est:

- ☐ A. Toujours en rapport avec une maladie des voies biliaires.
- ☐ B. Constamment caractérisée par une augmentation de l'activité sérique des phosphatases alcalines.
- ☐ C. Non constamment caractérisée par une augmentation de l'activité sérique de la γ -GT.
- ☐ D. Le plus souvent révélée par un prurit.
- ☐ E. Peut entraîner une baisse du taux de prothrombine (TP).

4 L'acide ursodésoxycholique (AUDC):

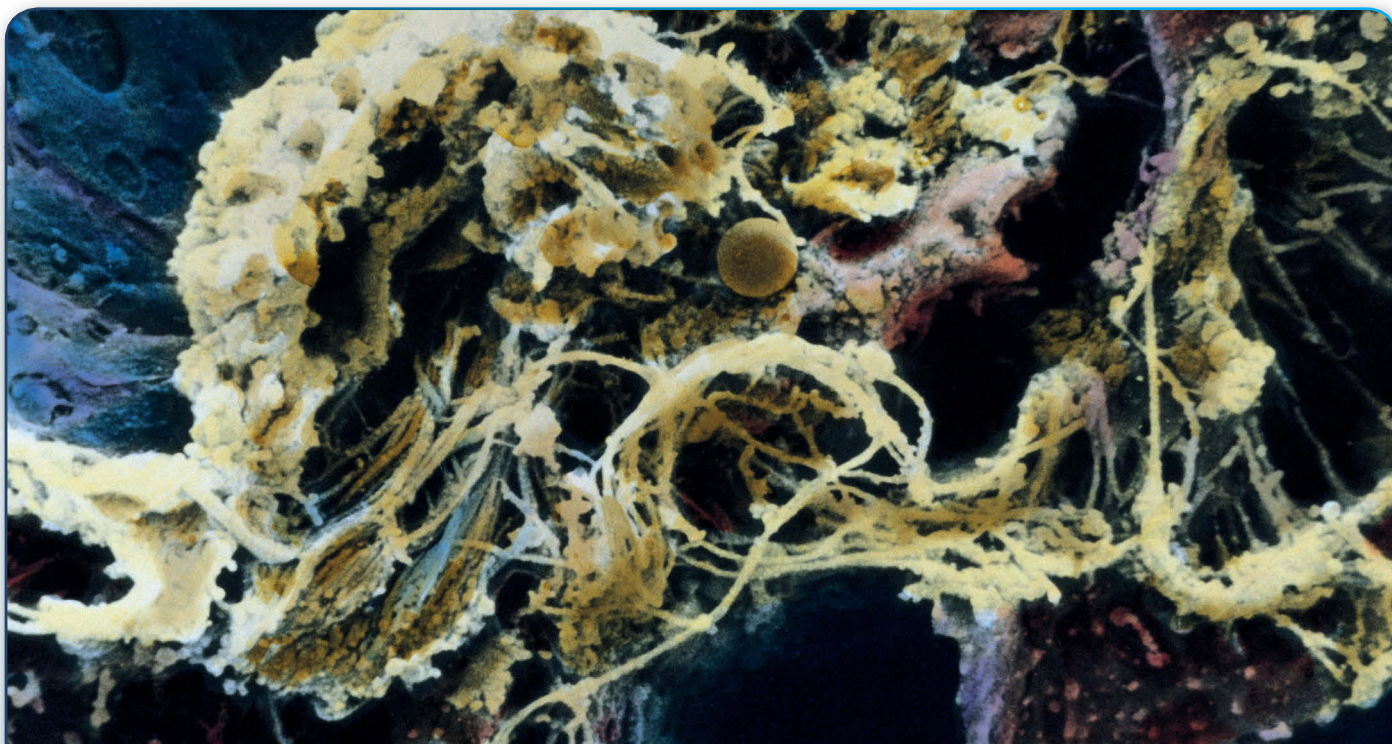
- ☐ A. À une efficacité démontrée à la posologie de 13-15 mg/kg/j en termes de survie sans transplantation au cours de la cholangite biliaire primitive (CBP).
- ☐ B. À une efficacité démontrée à la posologie de 13-15 mg/kg/j en termes de survie sans transplantation au cours de la cholangite sclérosante primitive (CSP).
- ☐ C. Est prescrit d'emblée à cette posologie quelle que soit la sévérité de l'hépatopathie.
- ☐ D. Peut être associé à l'administration d'acide obéticholique pour le traitement de la CBP.
- ☐ E. Est un traitement reconnu de la cholestase gravidique.

5 Au sujet des auto-anticorps dans la cirrhose biliaire primitive (CBP), trouvez les propositions vraies:

- ☐ A. Les anti-mitochondries de type 2 (AAM2) font partie des critères diagnostiques de la maladie.
- ☐ B. Les AAM2 sont de bons marqueurs pronostiques de la CBP.
- ☐ C. Ces auto-anticorps peuvent être présents de nombreuses années avant les signes cliniques de la maladie.
- ☐ D. La positivité des auto-anticorps anti-gp210 est un facteur de risque de gravité de la maladie.
- ☐ E. La positivité des auto-anticorps anti-gp210 affirme le diagnostic de CBP même en l'absence d'AAM2.

6 Au sujet des hépatites auto-immunes (HAI), trouvez les propositions vraies:

- ☐ A. Les HAI sont classiquement divisées en type 1 et type 2.
- ☐ B. Les auto-anticorps antinucléaires sont présents dans 40 à 70 % des HAI-1.



© DEA / BSIP

- ☐ C. Les auto-anticorps « anti-muscle lisse non actine » n'ont aucune spécificité pour l'HAI-1.
- ☐ D. Les auto-anticorps anti-SLA sont très spécifiques de l'HAI-1.
- ☐ E. Les auto-anticorps anti-LKM1 détectés en pratique courante sont le plus souvent le fait d'une hépatite virale C.

7 Au sujet de la cirrhose, trouvez les propositions vraies :

- ☐ A. La majorité des facteurs de coagulation sont abaissés.
- ☐ B. Le facteur VIII est augmenté.
- ☐ C. Les inhibiteurs de la coagulation ne sont pas impactés.
- ☐ D. Il n'y a pas de modification de l'hémostase primaire.
- ☐ E. Une hypo-fibrinolyse est constante.

8 Au sujet de l'exploration des troubles de la coagulation chez le patient cirrhotique, trouvez les propositions vraies :

- ☐ A. Le TCA est le test le plus adapté.
- ☐ B. Le TP est le test le plus adapté.
- ☐ C. Les tests classiques de la coagulation (TP et TCA) permettent d'étudier l'influence des molécules anticoagulantes comme l'antithrombine.
- ☐ D. La thrombinographe met en évidence une faible sensibilité à l'action de la thrombomoduline.
- ☐ E. La thrombinographe peut détecter une hypercoagulabilité.

9 Biologiquement, la cirrhose se manifeste par :

- ☐ A. Un abaissement du taux de prothrombine (TP).
- ☐ B. Une diminution de la ferritine.
- ☐ C. Une hypo-albuminémie.
- ☐ D. Une thrombopénie.
- ☐ E. Une diminution de la bilirubine totale.

10 Quelles sont les propositions exactes :

- ☐ A. Le CHC (carcinome hépatocellulaire) se développe toujours sur un foie cirrhotique.
- ☐ B. Une concentration normale d'AFP (alpha-foetoprotéine) élimine un CHC.
- ☐ C. L'imagerie a un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique.
- ☐ D. Une concentration d'AFP > 400 ng/mL est une aide au diagnostic pour le CHC chez un patient cirrhotique.
- ☐ E. La classification de Barcelone (*Barcelona Clinic Liver Cancer*) répartit les patients atteints de CHC en 4 stades.

RÉPONSES AUX QUESTIONS

Voir en première page de la rubrique
Entreprise Labo, page 79

Ouvrons l'œil ! Une localisation atypique de lymphome T/NK

Juliette Villemonteix^{a,*}, Myrto Costopoulos^a, Karim Maloum^a, Véronique Leblond^b, Magali Le Garff-Tavernier^a

1. Introduction

Les lymphomes intra-oculaires sont des sous-types rares et hétérogènes de lymphomes primitifs du système nerveux central. Ils sont agressifs et de pronostic péjoratif. La forme la plus commune est connue sous le nom de lymphome vitréo-rétinien ou lymphome intra-oculaire primitif. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de proliférations lymphoïdes B avec une fréquente atteinte cérébrale concomitante [1]. De rares cas de lymphomes T ont également été décrits [2], et une origine NK est exceptionnelle [3, 4]. Nous rapportons ici un cas inhabituel de lymphome T/NK avec une localisation primitive oculaire atypique, secondairement nasale et cérébrale.

2. Cas clinique

Mme M, 39 ans, présente une uvéite de l'œil droit sans étiologie retrouvée évoluant depuis juin 2012, initialement traitée par corticoïdes et antituberculeux (intradermoréaction et Quantiféron® positifs sans argument pour une tuberculose systémique), d'évolution favorable mais rechutant à l'arrêt des traitements. Suite à la rechute en juin 2013, deux vitrectomies successives sont pratiquées dont l'examen cytologique est fortement suspect, faisant évoquer un lymphome (figure 1a). Cependant, l'étude de la clonalité par biologie moléculaire ne retrouve ni clone B ni clone T. Le dosage des interleukines IL-10 et IL-6 dans le liquide de vitréo retrouve des valeurs à 206 pg/mL et 249 pg/mL respectivement, compatibles avec le diagnostic de lymphome intraoculaire avec une composante inflammatoire importante. En l'absence d'argument moléculaire, une troisième vitrectomie diagnostique est proposée, mais refusée par la patiente.

a Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix
Hématologie Biologique
47-83 Boulevard de l'hôpital - 75013 Paris
b Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix
Hématologie Clinique
47-83 Boulevard de l'hôpital - 75013 Paris

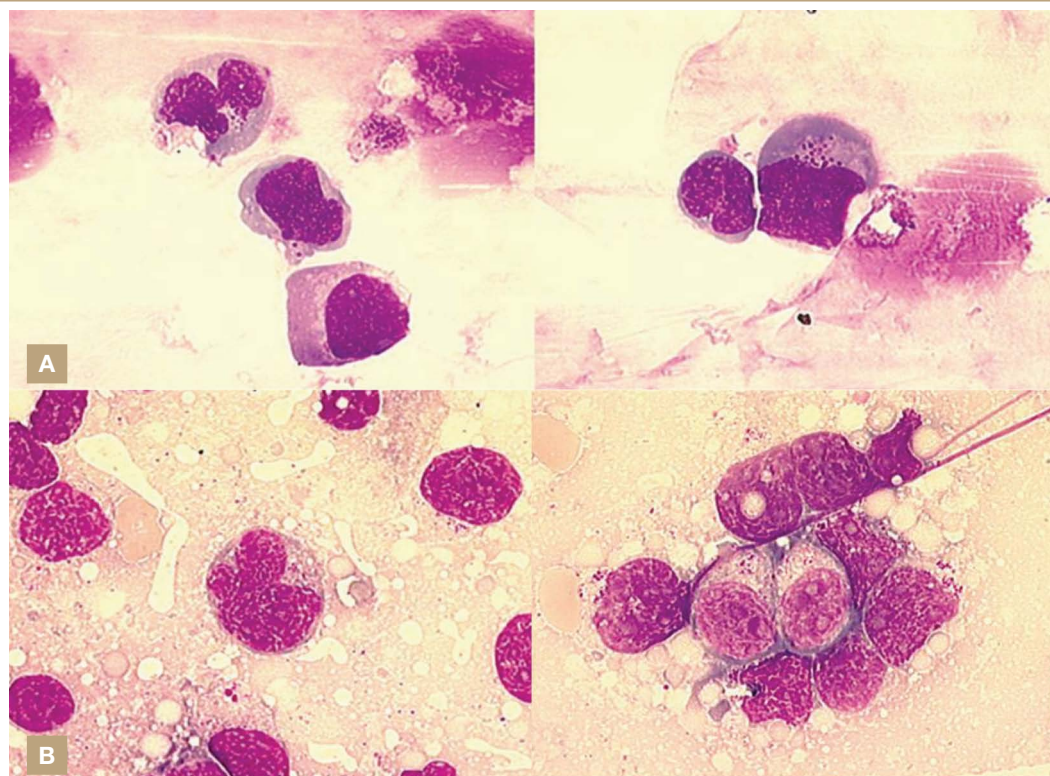
* Correspondance
myrto.costopoulos@aphp.fr

Un mois plus tard, la patiente se présente avec une tuméfaction nasale d'aggravation progressive avec rhinorrhée sanglante, une anosmie et des douleurs maxillaires. Une IRM du massif facial révèle une lésion extensive du sinus maxillaire gauche étendue aux fosses nasales. Il est noté également une prise de contraste méningée. La biopsie nasale, partiellement nécrotique, retrouve, sur les empreintes, la présence de grandes cellules lymphoïdes contenant dans leur cytoplasme des granulations azurophiles, faisant suspecter un lymphome nasal (figure 1b). Cet aspect est confirmé par l'histologie et l'immunohistochimie qui montrent une prolifération lymphoïde composée de grandes cellules CD3+, CD56+, EBER+. Le PET-Scan montre une hyperfixation de la masse tumorale nasale gauche. La biopsie ostéo-médullaire ne retrouve pas d'infiltrat lymphomateux. Malgré l'expression du CD3 par les cellules tumorales en immunohistochimie, il n'a pas été mis en évidence de réarrangement clonal du TCR par biologie moléculaire. Le diagnostic retenu est alors celui de lymphome T/NK associé au virus EBV.

Dans ce contexte, la patiente est hospitalisée le 31 décembre 2013 pour sa prise en charge. Un traitement par chimiothérapie associant méthotrexate, gemcitabine, oxaliplatine et L-asparaginase, débuté le 1^{er} janvier 2014 permet une réponse métabolique complète et une régression du syndrome de masse du sinus maxillaire gauche. Des ponctions lombaires (PL) thérapeutiques sont réalisées à 4 reprises entre janvier et mars 2014. L'analyse cytologique du liquide céphalo-rachidien (LCR) retrouve 13 leucocytes/mm³, majoritairement des petits lymphocytes matures avec cependant un doute sur quelques cellules de plus grande taille et d'aspect atypique. L'analyse immunophénotypique par cytométrie de flux sur liquide de conservation Transfix® montre un LCR majoritairement constitué de lymphocytes T (93 %), et de seulement 2 % de cellules NK-T, avec absence de cellules NK (figure 2). Le LCR se négative dès la 2^e PL. En parallèle, un second dosage de cytokines dans l'humour aqueuse en mars 2014 confirme la réponse au traitement avec un taux d'IL-10 indétectable malgré un taux d'IL-6 très augmenté (1 070 pg/mL). Lors de la 4^e PL, l'analyse cytologique reste douteuse avec quelques rares cellules suspectes tandis que l'immunophénotypage retrouve 33 % de cellules NK (n'exprimant pas le CD3). La patiente est allogreffée (moelle osseuse géno-identique) en juin 2014. Elle est hospitalisée, à nouveau, en août 2014 devant un tableau de dyspnée et de douleurs dorsales. Le bilan met en évidence une rechute du lymphome de localisation neuro-méningée responsable d'une polypnée centrale. Le LCR est très cellulaire (164 leucocytes/mm³) et l'immunophénotypage retrouve majoritairement des cellules NK de grande taille CD3-, CD16/CD56+ (58% des lymphocytes du LCR).

article soumis le 20 octobre, accepté le 22 novembre 2016
© 2017 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

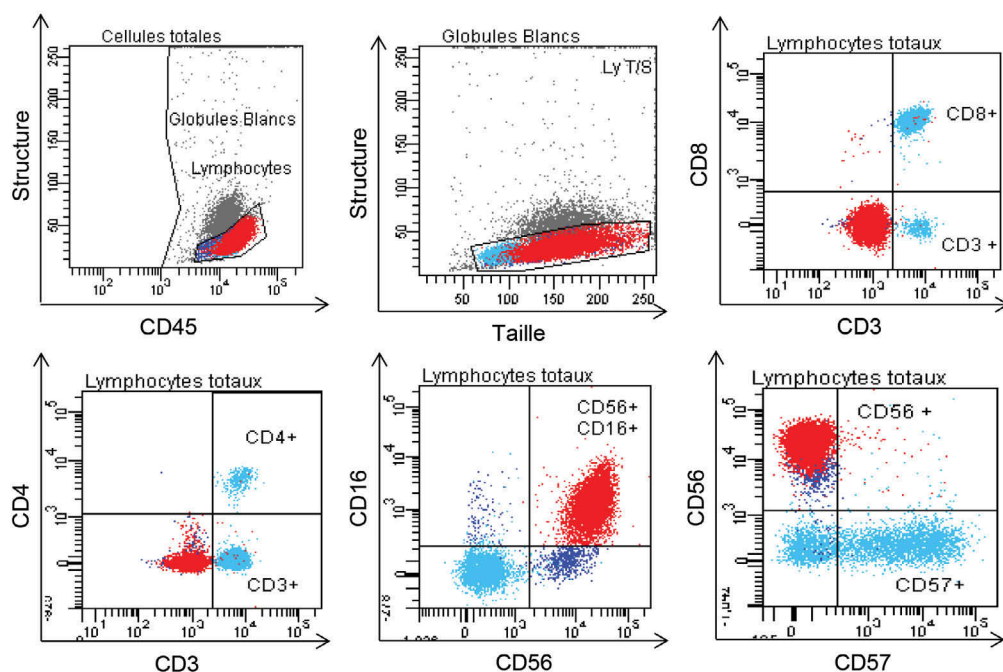
Figure 1 - Examen cytologique du vitré et de l'empreinte de la biopsie nasale.



A. Aspect cytologique du vitré de l'œil droit observé au microscope. On retrouve de grandes cellules lymphoïdes, à cytoplasme basophile, d'abondance moyenne dans lequel sont souvent observées des granulations azurophiles.
B. Aspect morphologique comparable sur l'étude cytologique des empreintes de la biopsie sinusienne.

© Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix

Figure 2. Immunophénotypage du LCR à la rechute.



Les lymphocytes (en rouge et en bleu) représentant 75 % des globules blancs, sont repérés par leur forte expression du CD45 et par leur structure « peu complexe ». Les lymphocytes T (en bleu ciel) sont isolés des lymphocytes totaux par leur expression du CD3 puis selon leur expression du CD4: lymphocytes T4 ou du CD8: lymphocytes T8. Les cellules NK tumorales (en rouge) représentent 58 % des lymphocytes analysés. Elles sont de « grande » taille, CD16+, CD56+, CD57- et CD3- (discordance avec les lymphocytes du diagnostic initial anatomopathologique avec perte du CD3).

© Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix

Une chimiothérapie par ifosfamide, carboplatine et étoposide (protocole ICE) associée à des injections intrathécales de Dépocyt® sont débutées. La patiente présente une amélioration initiale puis une aggravation rapide avec l'apparition d'une hyperlymphocytose circulante. Les soins de confort sont mis en place; la patiente décède le 12 octobre 2014.

3. Discussion

Les lymphomes T/NK extra-nodaux sont rares. Ils sont plus fréquents en Asie et en Amérique du Sud et sont constamment associés au virus EBV [5, 6]. Il existe une prédominance masculine (sexe ratio de 2/3). La localisation oculaire primitive du lymphome T/NK est, quant à elle, exceptionnelle. Peu de cas sont décrits sans atteinte systémique [7]. Ils peuvent infiltrer la rétine, l'humeur vitrée ou le nerf optique, avec un tropisme cérébral important. De diagnostic difficile, les lymphomes intraoculaires sont souvent sous-diagnostiqués car ils peuvent être confondus avec d'autres affections oculaires (uvéite chronique ou hyalite). Le délai moyen entre l'apparition des signes cliniques et le diagnostic définitif est long, d'environ 21-24 mois. Cependant, grâce à l'amélioration des outils diagnostiques, mais qui restent non spécifiques, ce délai s'est raccourci (6 à 12 mois chez 80 % des patients). L'identification des cellules malignes par cytologie et immunohistochimie, l'étude de la clonalité par biologie moléculaire, l'immunophénotypage par cytométrie en flux et la caractérisation du profil cytoquinique contribuent alors au diagnostic.

Dans ce cas de lymphome T/NK, l'atteinte primitive oculaire a tout d'abord été prise en charge comme une uvéite tuberculeuse. Devant les récurrences, l'atteinte lymphomateuse a été évoquée sans être confirmée

(étude des clonalité T ou B négative par biologie moléculaire). Le dosage d'IL-10 et IL-6 retrouvé très élevé était similaire au profil observé dans les lymphomes B à grandes cellules [8]. L'IL-10 est une cytokine produite par les cellules lymphomateuses, en particulier les lymphocytes B. Elle joue un rôle immunomodulateur et permet la prolifération maligne [9]. Les cellules NK et NK-T produiraient également cette cytokine mais devant la rareté de ces atteintes, le taux retrouvé dans les liquides biologiques reste méconnu.

D'autre part dans ce cas, il est intéressant de noter l'évolution phénotypique des cellules tumorales avec l'absence de détection du CD3 à la surface des cellules à la rechute. En effet, le diagnostic anatomopathologique sur la biopsie nasale met en évidence des cellules T/NK CD3+CD56+ alors qu'à la rechute, l'immunophénotypage du LCR montre des cellules NK CD3-CD56+. L'atteinte méningée est bien confirmée devant les signes cliniques, permettant d'exclure l'éventuelle présence de cellules NK réactionnelles dans le LCR.

4. Conclusion

Le diagnostic des lymphomes intraoculaires reste très difficile et de pronostic sombre malgré l'amélioration des outils diagnostiques. En l'absence de signes cliniques spécifiques, le diagnostic repose sur une approche multidisciplinaire. De nouvelles techniques, plus sensibles et spécifiques améliorent le délai diagnostique. D'autres études sont nécessaires afin de perfectionner ces nouveaux outils, et en particulier, pour déterminer des seuils diagnostiques.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts avec le contenu de cet article.

Références

- [1] Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *The oncologist*. 2011;16(11):1589-99. Epub 2011/11/03.
- [2] Coupland SE, Jousen A, Anastassiou G, Stein H. Diagnosis of a primary uveal extranodal marginal zone B-cell lymphoma by chorioretinal biopsy: case report. *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2005;243(5):482-6. Epub 2004/12/09.
- [3] Hon C, Kwok AK, Shek TW, Chim JC, Au WY. Vision-threatening complications of nasal T/NK lymphoma. *American journal of ophthalmology*. 2002;134(3):406-10. Epub 2002/09/05.
- [4] Lois N, Hiscott PS, Nash J, Wong D. Immunophenotypic shift in a case of mycosis fungoides with vitreous invasion. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(12):1692-4. Epub 2000/12/15.
- [5] William BM, Armitage JO. International analysis of the frequency and outcomes of NK/T-cell lymphomas. *Best practice & research Clinical haematology*. 2013;26(1):23-32. Epub 2013/06/19.
- [6] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2015. *American journal of hematology*. 2015. Epub 2015/06/03.
- [7] Levy-Clarke GA, Greenman D, Sieving PC, Byrnes G, Shen D, Nussenblatt R, et al. Ophthalmic manifestations, cytology, immunohistochemistry, and molecular analysis of intraocular metastatic T-cell lymphoma: report of a case and review of the literature. *Survey of ophthalmology*. 2008;53(3):285-95. Epub 2008/05/27.
- [8] Cimino L, Chan CC, Shen D, Masini L, Ilariucci F, Masetti M, et al. Ocular involvement in nasal natural killer T-cell lymphoma. *International ophthalmology*. 2009;29(4):275-9. Epub 2008/04/29.
- [9] Khatri VP, Caligiuri MA. A review of the association between interleukin-10 and human B-cell malignancies. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. 1998;46(5):239-44. Epub 1998/08/05.

CAS CLINIQUE

Mme D, 85 ans, souffrant d'insuffisance rénale chronique sur néphropathie hypertensive est hospitalisée le 2 juin 2016 pour réalisation de sa dialyse (patiente dialysée trois fois par semaine). Il est à noter, la pose d'une endoprothèse aortique le 24/06/2015, pour anévrisme sacciforme de l'aorte thoracique descendante, suivi par examen clinique et tomodensitométrie. La patiente ne présente pas d'autres co-morbidités. Dans le cadre de son insuffisance rénale, son néphrologue lui prescrit le bilan semestriel de suivi des patients dialysés. Celui-ci inclut la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques (EPS). L'infirmière réalisera le prélèvement avant la mise en place de la dialyse. Voici le résultat de l'EPS sur la **figure 1**.

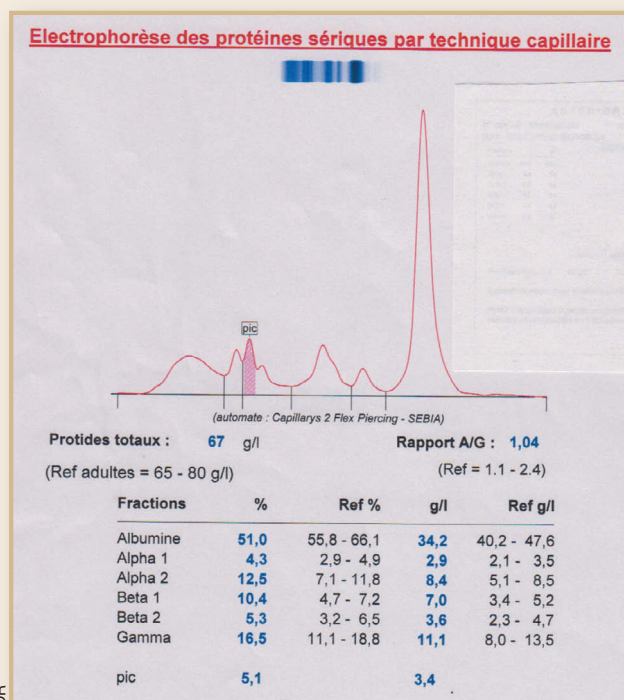


Figure 1 - Électrophorèse des protéines sériques
La technique d'électrophorèse capillaire est réalisée sur l'automate Capillarys 2 Flex Piercing®, Sébia. L'analyse retrouve un pic de 3,4 g/L en position bêta

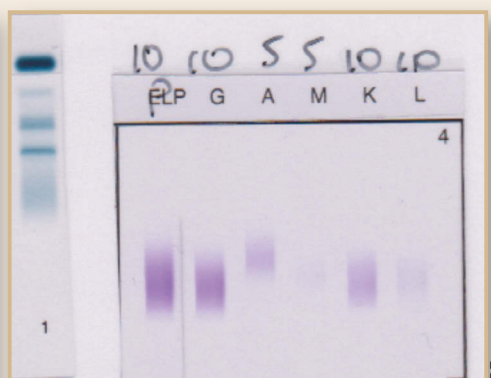


Figure 2 - Immunofixation sérique
La technique est réalisée sur l'automate Hydrasys®, Sébia. L'électrophorèse en gel d'agarose et l'immunofixation, que ce soit avec l'antisérum pentavalent, ou avec les cinq anti-sérums individuels (anti-gamma, -μ, -α, -κ et -λ) ne mettent pas en évidence de pic.

QUESTIONS

1. Interprétez cette électrophorèse des protéines sériques.

Une immunofixation des protéines sériques et un dosage des immunoglobulines sériques par turbidimétrie (automate Spa, The Binding site) sont réalisés le 6 juin 2016. La **figure 2** visualise l'immunofixation et les dosages sont les suivants :

IgG : 14.025 g/L [référence : 6.1-16,2 g/L]
IgA : 2.396 g/L [référence : 0.84-4,99 g/L]
IgM : 0.730 g/L [référence : 0.35-2,42 g/L]

a Laboratoire d'Immunologie et d'Allergologie

CHU Angers
49933 Angers CEDEX 09

Correspondance

AlChevailler@chu-angers.fr

2. Justifiez ces dosages.

À la reprise du dossier médical, nous constatons la réalisation d'une tomodensitométrie avec injection de produit de contraste, de type IOMERON® (ioméprol), le matin même de la prise de sang (4 heures avant celle-ci). Tomodensitométrie réalisée pour le suivi de son endoprothèse thoracique (1 an post-opératoire).

3. Comment interprétez-vous l'ensemble de ces résultats, en tenant compte de cette nouvelle information ?

4. Comment vérifiez-vous votre hypothèse ?

RÉPONSES AU VERSO



Guillaume Rousseau, Charline Miot, Caroline Poli,
Céline Beauvillain, Pascale Jeannin, Gilles Renier,
Alain Chevailler

© 2017 - Elsevier Masson SAS - Tous droits réservés.

RÉPONSES

R1 Électrophorèse des protéines sériques de type capillaire. Présence d'un pic situé au niveau de la fraction des β 1-globulines. Après traitement du sérum par de la thrombine, l'aspect électrophorétique revient quantitativement et qualitativement similaire, nous excluons donc le pic artéfactuel

de fibrinogène. Aspect de restriction d'hétérogénéité des gamma-globulines dans un contexte de normogammaglobulinémie. La protidémie est normale avec une hypoalbuminémie modérée. Les fractions α 1, α 2 et β 2 sont sans anomalies qualitatives ou quantitatives [1].

R2 Devant la présence d'un pic sur une électrophorèse des protéines sériques, il est nécessaire de réaliser l'analyse concomitante du sérum et des urines par une immunofixation des protéines ainsi qu'un dosage pondéral des immunoglobulines sériques. L'immunofixation sérique déterminera si le pic est de nature immunoglobulinique ou non et permettra d'identifier le type de chaîne lourde et/ou légère monoclonale. L'analyse des urines est indispensable en cas

de protéine de Bence Jones parfois uniquement détectable dans les urines [2]. Cette dernière n'a cependant pas été effectuée dans notre cas.

Le dosage pondéral est réalisé afin d'évaluer le retentissement d'une potentielle immunoglobuline monoclonale sur les autres fractions immunoglobuliniques. Donc, d'une éventuelle hypogammaglobulinémie associée, marqueur d'une immunodépression.

R3 L'immunofixation ne retrouve pas le pic constaté sur l'électrophorèse par technique capillaire. Le pic n'est donc pas de nature immunoglobulinique. Le dosage pondéral des immunoglobulines est quantitativement sans anomalie notable. Après vérification des règles d'identitovigilance, nous avons éliminé une erreur de laboratoire de type inversion de sérum. L'immunofixation ayant été effectuée 4 jours après l'EPS sur le même sérum (conservé à +4 °C), nous avons éliminé une erreur liée à une destruction *in vitro* des gammaglobulines. Au vu de l'histoire clinique et notamment de la réalisation d'une tomodensitométrie injectée, il convient de suspecter une probable origine artéfactuelle à ce pic, pouvant correspondre à l'IOMERON® (ioméprol).

En effet, le principe analytique de l'électrophorèse de type capillaire, inclut un système optique constitué d'une lampe au deutérium et d'une cellule de détection possédant un filtre à 200 nm (longueur d'onde d'absorption des liaisons peptidiques)[3]. Or, certaines molécules pharmacologiques absorbent à 200 nm, notamment les produits de contraste iodés. Dès lors, ces mêmes molécules peuvent augmenter artéfactuellement le pourcentage de certaines fractions. En ce qui concerne l'immunofixation, le système de détection utilise un antisérum anti-chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines humaines, celui-ci n'est donc pas impacté par la présence de ces molécules. C'est pour cela, que dans notre cas, l'immunofixation ne retrouvait pas le pic constaté sur l'électrophorèse.

Selon les données de la littérature, l'ioméprol migre en bêta-1, l'ioversol migre en bêta-2, l'iopamidol, l'iohexol, l'iobitridol, l'iodixanol et l'iopromide migrent en alpha-2 [3, 4]. Notre patiente ayant un pic en bêta-1 après injection d'ioméprol, nous formulons l'hypothèse que ce pic est de nature artéfactuelle.

Electrophorèse des protéines sériques par technique capillaire

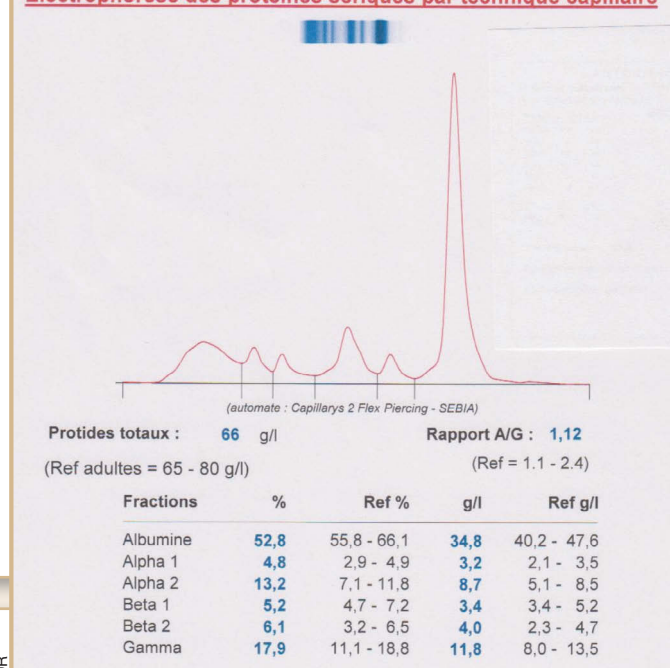


Figure 3 - Électrophorèse des protéines sériques du 16 juin 2016
La technique d'électrophorèse capillaire est réalisée sur l'automate Capillarys 2 Flex Piercing®, Sébia. L'analyse ne retrouve plus le pic en position bêta

R4 Cette hypothèse peut être vérifiée simplement par la réalisation d'une électrophorèse des protéines sériques post-dialyse de contrôle. Nous recevrons un contrôle le 16/06/2016 ne retrouvant pas de pic en bêta-1, confortant notre hypothèse, comme le montre la **figure 3**.

Pour en savoir plus

[1] Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac JP, Gibaud C, Poulin G, Rivière H, Le Carrer, Groupe de Travail du Collège National de Biochimie des Hôpitaux. Proposition de commentaires interprétatifs prêts à l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. Ann Bio Clin 2006;64(4) :367-80.

[2] Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Chevailler A. Immunoglobulines monoclonales : méthodes diagnostiques en 2011. Revue Francophone des Laboratoires 2011, 435 : 55-62

[3] Le Carrer D, Bach-Ngohou K. L'électrophorèse capillaire automatisée en biologie clinique. Spectra biologie 2005;146 :47-52.

[4] Bossuyt X. Interferences in clinical capillary zone electrophoresis of serum proteins. Electrophoresis 2004;25:1485-1487.

DROIT DES SOCIÉTÉS

Pacte d'associés – préambule

Dans presque toutes les opérations de regroupement, il est établi un pacte d'associés. C'est un acte important, bien qu'il ne suive pas toujours les obligations formelles des autres actes. Cette absence de forme conduit souvent à penser qu'il suffit d'écrire ce que l'on pense pour que cela soit opposable. Ce n'est pas tout à fait cela. Prenons, par exemple, le « préambule » du pacte d'associés :

Il semble pouvoir donner lieu à la libre imagination des parties, en explicitant leur volonté et en donnant des indications sur leur commune intention. En cas de contestation sur l'interprétation d'une clause du pacte, celle-ci peut être lue à la lumière du préambule. C'est alors en fonction de son contenu que sont appréciés les engagements des parties. Toutefois, et c'est la limite du préambule, celui-ci ne peut pas faire échec aux clauses claires du pacte, qui sont la loi des parties, même si ces clauses paraissent contraires aux objectifs poursuivis par les signataires, car cela reviendrait à vider ces clauses de leur substance.

Par ailleurs, un préambule rédigé en des termes trop généraux ne peut pas servir de « guide » pour trancher les différends entre les signataires du pacte. Par exemple, il ne se déduit pas d'un préambule excluant la soumission de la société « à un intérêt privé dominant ou à une quelconque tutelle » que les associés ne peuvent pas détenir plus de 20 % du capital (les associés avaient supprimé du préambule l'interdiction de détenir une participation supérieure à 10 % mais avaient conservé la précision sur la non-soumission de la société à un intérêt privé).

Le cas suivant* vient parfaitement illustrer cela : Le dirigeant d'une société par actions simplifiée, qui avait pris une participation minoritaire dans le capital de celle-ci à l'occasion de son rachat avec effet de levier (LBO), avait conclu avec l'associé majoritaire (un investisseur) un pacte par lequel il s'engageait à lui céder sa participation en cas de cessation de ses fonctions.

L'associé majoritaire ayant demandé l'exécution de cette promesse trois ans plus tard, à la suite de la révocation du dirigeant, ce dernier avait fait valoir qu'il avait été révoqué de façon préméditée afin de mettre en œuvre celle-ci, et que cette mise en œuvre était contraire à la commune intention des parties ainsi exprimée dans le préambule du pacte : « l'objet du partenariat des parties au sein de la société est de favoriser son développement et la valorisation de l'investissement des parties à moyen terme, dans le respect de l'indépendance et de la cohérence de la société, sans cession ou démantèlement à court terme ». L'associé minoritaire reprochait à l'investisseur de l'avoir privé de la rémunération de ses parts prévue à l'issue du LBO, et il lui avait demandé réparation de ce préjudice.

La cour d'appel de Paris a rejeté cette demande car le préambule, qui rappelait l'objectif des associés et leur souci de cohésion jusqu'à la réalisation de leur participation à moyen terme, ne s'opposait pas à l'application des clauses claires qui le suivaient



et qui avaient vocation à régir concrètement les relations entre les parties pendant l'opération de LBO.

Il faut signaler par ailleurs que l'associé minoritaire faisait aussi valoir que la condition de réalisation de la promesse (la cessation de ses fonctions) dépendait de la seule volonté de l'associé majoritaire et était donc potestative. La cour a écarté cet argument et retenu au contraire que, aux termes des statuts, la révocation dépendait d'une décision collective des associés ou d'une décision prise à la majorité des membres du comité de surveillance, dont l'un d'eux avait d'ailleurs voté contre la révocation. ■■

*CA Paris ch. 5/8 29-9-2016 n° 15/07864

RÉPONSES AUX QUESTIONS DU QCM (pages 72-73)

- | | |
|---------------|-----------------|
| 1. B, C | 6. A, B, C, D E |
| 2. A, E | 7. A, B |
| 3. C, E | 8. D, E |
| 4. A, D, E | 9. A, C, D |
| 5. A, C, D, E | 10. C, D |

MODERNISATION DE LA JUSTICE

Conciliation, médiation, transaction, procédure participative, arbitrage

La loi de modernisation de la Justice du XXI^e siècle a été publiée au *Journal Officiel* du 19 novembre 2016*.

Présentation de la loi

Ce texte fondateur contient de nombreuses réformes structurelles qui devraient renforcer le service public de la Justice et simplifier le quotidien des citoyens. Ces réformes sont faites pour permettre aux juges de se recentrer sur leur mission essentielle : trancher des litiges. Le texte est l'aboutissement d'un processus qui a donné lieu à une consultation de l'ensemble des professionnels et acteurs de la Justice, et bénéficié des apports des parlementaires.

Une justice plus accessible

Un service d'accueil unique du justiciable (SAUJ) sera mis en place dans 348 juridictions d'ici fin 2017. Il permettra aux justiciables d'obtenir une information générale, ou sur une procédure les concernant, partout en France.

Des actions de groupe pourront désormais être menées en matière de discriminations, de questions environnementales ou de protection des données personnelles, autour d'un socle procédural commun.

Une justice plus efficace

Les époux souhaitant divorcer par consentement mutuel se feront représenter chacun par un avocat et ne passeront plus nécessairement devant le juge. Ils auront ainsi l'assurance d'obtenir une décision plus rapidement et de voir leurs intérêts préservés.

Les plans de surendettement des particuliers, élaborés par les commissions départementales, et aujourd'hui homologués dans 98 % des cas par le juge, seront applicables immédiatement et sans intervention du juge, sauf en cas de contestation.

La forfaitisation de certains délits routiers, tels que le défaut de permis de conduire ou d'assurance, permettra de renforcer la répression et de rendre la sanction plus rapide.

Les tribunaux correctionnels pour mineurs seront supprimés pour garantir la spécialisation de la justice des mineurs et renforcer l'efficacité de la sanction.

Les modes alternatifs de règlement des conflits seront favorisés. Une conciliation gratuite préalable sera systématiquement tentée pour les litiges de moins de 4 000 €. Des expérimentations de médiation préalable obligatoire seront développées en matière familiale et devant le juge administratif.

Une justice plus simple

L'enregistrement du Pacte civil de solidarité (PACS) se fera en mairie, et non plus au tribunal.



© emiliou21/fotolia.com

La tenue de l'état civil sera simplifiée pour les communes et plusieurs démarches seront allégées : c'est le cas pour les déclarations de naissance qui seront allongées de trois à cinq jours et des procédures de changement de prénom, de nom et de sexe à l'état civil. Cette procédure de changement de sexe a été totalement revue et démedicalisée : les personnes transgenres pourront ainsi bénéficier plus rapidement de documents en adéquation avec leur identité.

Les juridictions de la sécurité sociale, de l'incapacité de travail, de la Couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) et des complémentaires santé seront fusionnées. Le contentieux social sera ainsi traité par un pôle unique du tribunal de grande instance départemental. Le traitement de ces litiges, sera ainsi unifié et simplifié afin notamment d'en réduire les délais.

Entrée en vigueur

Nombre de ces dispositions se sont appliquées immédiatement : c'est ainsi le cas de l'action de groupe ou des nouvelles procédures de changement de prénom et de nom. D'autres sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2017 comme la réforme du divorce par consentement mutuel ou la suppression des tribunaux correctionnels pour mineurs. Le décret sur le changement de sexe à l'état civil devrait également pris dès le début de cette année.

Analyse de la loi

Nous n'étudierons ici que les modes alternatifs de règlement des différends. La loi nouvelle étend la faculté de faire appel à un médiateur aux litiges relevant du juge administratif, précise la définition de la transaction et autorise l'insertion d'une clause d'arbitrage dans les contrats qui n'ont pas été conclus dans un cadre professionnel.

Elle limite le recours au juge étatique et encourage l'utilisation des modes alternatifs de règlement des différends (conciliation, médiation, transaction, procédure participative, arbitrage).

Parmi les nombreuses mesures qui vont dans ce sens, nous présentons celles qui concernent plus particulièrement **le droit des affaires**.

Saisine du tribunal d'instance

À peine d'irrecevabilité que le juge peut prononcer d'office, la saisine du tribunal d'instance par déclaration au greffe doit être précédée d'une tentative de conciliation menée par un conciliateur de justice, sauf si :

- l'une des parties au moins sollicite l'homologation d'un accord ;
- les parties justifient d'autres diligences entreprises en vue de parvenir à une résolution amiable de leur litige ;
- l'absence de recours à la conciliation est justifiée par un motif légitime.

Rappel : depuis le décret 2015-282 du 11 mars 2015 l'assignation, la requête ou la déclaration qui saisit une juridiction de première instance doit préciser les diligences entreprises en vue de parvenir à une résolution amiable du litige, cette obligation n'étant toutefois pas sanctionnée par la nullité ou l'irrecevabilité.

Médiation

L'ordonnance 2011-1540 du 16 novembre 2011, ayant transposé les dispositions de la directive européenne 2008/52 du 21 mai 2008 dans la loi 95-125 du 8 février 1995 sur la médiation, est ratifiée.

En outre, une liste des médiateurs destinée à l'information des juges sera dressée par chaque cour d'appel, dans des conditions fixées par un décret qui devra intervenir au plus tard le 18 mai 2017.

Le régime de la médiation devant un juge judiciaire est transposé aux litiges relevant de la compétence du juge administratif. La médiation recouvre tous les processus structurés de tentative de résolution amiable des différends, quelle qu'en soit la dénomination. Devant le juge administratif, le recours à la médiation n'est plus limité aux seuls litiges transfrontaliers. La plupart des dispositions de la loi du 8 février 1995 relatives à la médiation devant le juge civil sont reprises à l'identique (notamment, médiation à l'initiative des parties ou du juge, confidentialité, possibilité de demander au juge d'homologuer et de donner force exécutoire à l'accord issu de la médiation).

Procédure participative

La procédure participative est un mode de résolution amiable d'un différend dans lequel la négociation entre les parties est conduite par leurs avocats et qui, en cas d'accord, aboutit sur une convention de procédure participative.

Cette procédure était jusqu'alors soumise à la condition que le différend n'ait pas encore donné lieu à la saisine d'un juge. Cette condition est supprimée. La procédure participative peut désormais intervenir non seulement avant qu'une procédure judiciaire soit lancée mais encore à tous les stades de cette procédure.

En outre, la procédure participative pourra avoir pour objectif la mise en état du litige. Cette disposition permettra aux parties de s'accorder sur certains éléments de l'administration de la preuve et, éventuellement, sur l'ensemble de l'affaire.

À cet effet, les avocats pourront effectuer des actes de mise en état sous forme d'actes sous signature privée d'avocats (audition, désignation d'un technicien pour effectuer des constatations, une consultation ou une expertise, fixation d'un cadre pour la communication de pièces, etc.). Dans ce cas, la convention de procédure participative devra à peine de nullité indiquer les actes contresignés par avocats que les parties s'accordent à établir. L'entrée en vigueur de cette disposition est soumise à la parution d'un décret qui en précisera les conditions.

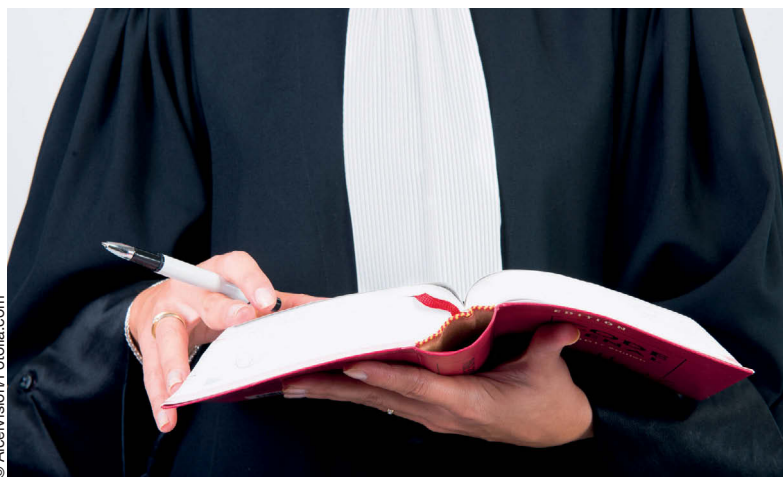
Transaction

La loi modifie les dispositions relatives à la transaction, demeurées inchangées depuis la promulgation du Code civil.

L'article 2044 du Code civil définissait jusqu'à présent la transaction comme « le contrat par lequel les parties terminent une contestation née ou préviennent une contestation à naître ». Il ne mentionnait pas la condition liée à l'existence de concessions réciproques entre les parties, qui avait été exigée depuis longtemps par les tribunaux.

La loi comble cette lacune en ajoutant dans la définition de l'article 2044 cette exigence des concessions réciproques. Le nouveau texte n'apporte donc aucun changement au droit positif.

Mais l'article 2052, al. 1 du Code civil, qui prévoyait que la transaction a autorité de la chose jugée entre les parties, est totalement réécrit : il dispose désormais que la transaction fait obstacle à l'introduction ou à la poursuite entre les parties d'une action en justice ayant le même objet.



La nouvelle formulation met fin à la confusion que créait la référence à l'autorité de la chose jugée, alors que la transaction n'est pas une décision de justice et n'a pas l'autorité de la chose jugée au sens strict. Mais, comme auparavant, ce qui a fait l'objet d'une transaction ne peut plus être rejugé, l'exception de transaction constituant une fin de non-recevoir. La réécriture du texte n'entraîne donc pas de véritable modification de fond.

Plusieurs dispositions du Code civil jugées inutiles car elles se bornaient à reprendre le droit commun des contrats sont abrogées :

- l'article 2047, qui rappelait la possibilité d'introduire une pénalité dans la transaction ;
- l'article 2053, sur la nullité des transactions affectées d'un vice du consentement ;
- les articles 2054, 2055, 2056 et 2057, relatifs à la nullité de la transaction pour erreur, défaut d'objet ou contrepartie illusoire ;
- l'article 2058 suivant lequel une erreur de calcul dans une transaction doit être réparée.

Ce toilettage tend à faire de la transaction un contrat comme un autre.

L'article 2052, al. 2 du Code civil interdisant d'annuler une transaction pour erreur de droit ou lésion disparaît également.

Extension du champ d'application de la clause d'arbitrage

L'article 11 de la loi Justice du XXI^e siècle refond l'article 2061 du Code civil sur la clause compromissoire. Les nouvelles dispositions sont applicables aux clauses souscrites à compter du 20 novembre 2016.

Alors que cette clause n'était jusqu'à présent valable que dans les contrats conclus à raison d'une activité professionnelle, il est désormais permis d'y recourir quelle que soit la qualité des parties, et notamment dans les relations entre particuliers, par exemple dans un règlement de copropriété ou dans les contrats conclus par internet.

Le nouveau texte n'aborde plus la question de la validité de la clause pour se concentrer sur celle de son acceptation : la clause d'arbitrage devra avoir été acceptée par la partie à laquelle on l'oppose, à moins que celle-ci n'ait succédé aux droits et obligations de la partie qui l'a initialement acceptée. C'est la seule condition de son efficacité. L'acceptation peut être tacite ou expresse.

Le nouvel article 2061 ajoute : « *Lorsque l'une des parties n'a pas contracté dans le cadre de son activité professionnelle, la clause ne peut lui être opposée* ». Pour la partie non-professionnelle, la clause est donc facultative et ouvre une option de compétence : celle-ci pourra choisir, soit de saisir l'arbitre, soit d'agir devant un tribunal étatique.

La portée de la clause d'arbitrage reste, enfin, doublement limitée par les dispositions existantes : lorsqu'elle est conclue entre un professionnel et un consommateur, la clause d'arbitrage est présumée abusive ; dans tous les contrats conclus depuis le 1^{er} octobre 2016, elle peut être déclarée non écrite dès lors qu'elle est intégrée dans un contrat d'adhésion et qu'elle crée un déséquilibre significatif entre les parties (application de l'article 1171 du Code civil). ■■

**Loi 2016-1547 du 18-11-2016 art. 4, 5, 9, 10 et 11: JO du 19-11 texte n° 1*

TEXTES JURIDIQUES

Ministère des Affaires sociales et de la Santé
(JO du 21/12/2016)

Arrêté du 9 décembre 2016 relatif aux comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659207&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 14 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 18 avril 2016 portant désignation de l'organisme qui assure les missions fixées à l'article L. 531-8 du code de la sécurité sociale à Saint-Pierre-et-Miquelon

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659225&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 19 décembre 2016 portant modification de l'arrêté du 6 novembre 2012 fixant la liste des associations ou organismes représentés au Conseil national consultatif des personnes handicapées

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659288&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt
(JO du 21/12/2016)

Décret n° 2016-1788 du 19 décembre 2016 relatif à la transmission de données de cession des médicaments utilisés en médecine vétérinaire comportant une ou plusieurs substances antibiotiques [*Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire: Ecoantibio*].

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659554&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère de l'économie et des finances (JO du 22/12/2016)

Arrêté du 9 décembre 2016 portant suspension de la mise sur le marché de jouets en mousse « tapis-puzzles » contenant du formamide

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033664906&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle (JO du 22/12/2016)

Arrêté du 24 novembre 2016 fixant la liste des territoires retenus pour mener l'expérimentation territoriale visant à résorber le chômage de longue durée

La nouvelle formulation met fin à la confusion que créait la référence à l'autorité de la chose jugée, alors que la transaction n'est pas une décision de justice et n'a pas l'autorité de la chose jugée au sens strict. Mais, comme auparavant, ce qui a fait l'objet d'une transaction ne peut plus être rejugé, l'exception de transaction constituant une fin de non-recevoir. La réécriture du texte n'entraîne donc pas de véritable modification de fond.

Plusieurs dispositions du Code civil jugées inutiles car elles se bornaient à reprendre le droit commun des contrats sont abrogées :

- l'article 2047, qui rappelait la possibilité d'introduire une pénalité dans la transaction ;
- l'article 2053, sur la nullité des transactions affectées d'un vice du consentement ;
- les articles 2054, 2055, 2056 et 2057, relatifs à la nullité de la transaction pour erreur, défaut d'objet ou contrepartie illusoire ;
- l'article 2058 suivant lequel une erreur de calcul dans une transaction doit être réparée.

Ce toilettage tend à faire de la transaction un contrat comme un autre.

L'article 2052, al. 2 du Code civil interdisant d'annuler une transaction pour erreur de droit ou lésion disparaît également.

Extension du champ d'application de la clause d'arbitrage

L'article 11 de la loi Justice du XXI^e siècle refond l'article 2061 du Code civil sur la clause compromissoire. Les nouvelles dispositions sont applicables aux clauses souscrites à compter du 20 novembre 2016.

Alors que cette clause n'était jusqu'à présent valable que dans les contrats conclus à raison d'une activité professionnelle, il est désormais permis d'y recourir quelle que soit la qualité des parties, et notamment dans les relations entre particuliers, par exemple dans un règlement de copropriété ou dans les contrats conclus par internet.

Le nouveau texte n'aborde plus la question de la validité de la clause pour se concentrer sur celle de son acceptation : la clause d'arbitrage devra avoir été acceptée par la partie à laquelle on l'oppose, à moins que celle-ci n'ait succédé aux droits et obligations de la partie qui l'a initialement acceptée. C'est la seule condition de son efficacité. L'acceptation peut être tacite ou expresse.

Le nouvel article 2061 ajoute : « *Lorsque l'une des parties n'a pas contracté dans le cadre de son activité professionnelle, la clause ne peut lui être opposée* ». Pour la partie non-professionnelle, la clause est donc facultative et ouvre une option de compétence : celle-ci pourra choisir, soit de saisir l'arbitre, soit d'agir devant un tribunal étatique.

La portée de la clause d'arbitrage reste, enfin, doublement limitée par les dispositions existantes : lorsqu'elle est conclue entre un professionnel et un consommateur, la clause d'arbitrage est présumée abusive ; dans tous les contrats conclus depuis le 1^{er} octobre 2016, elle peut être déclarée non écrite dès lors qu'elle est intégrée dans un contrat d'adhésion et qu'elle crée un déséquilibre significatif entre les parties (application de l'article 1171 du Code civil). ■■

**Loi 2016-1547 du 18-11-2016 art. 4, 5, 9, 10 et 11: JO du 19-11 texte n° 1*

TEXTES JURIDIQUES

Ministère des Affaires sociales et de la Santé
(JO du 21/12/2016)

Arrêté du 9 décembre 2016 relatif aux comités de coordination de lutte contre l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659207&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 14 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 18 avril 2016 portant désignation de l'organisme qui assure les missions fixées à l'article L. 531-8 du code de la sécurité sociale à Saint-Pierre-et-Miquelon

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659225&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 19 décembre 2016 portant modification de l'arrêté du 6 novembre 2012 fixant la liste des associations ou organismes représentés au Conseil national consultatif des personnes handicapées

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659288&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère de l'Agriculture, de l'Agroalimentaire et de la Forêt
(JO du 21/12/2016)

Décret n° 2016-1788 du 19 décembre 2016 relatif à la transmission de données de cession des médicaments utilisés en médecine vétérinaire comportant une ou plusieurs substances antibiotiques [*Plan national de réduction des risques d'antibiorésistance en médecine vétérinaire: Ecoantibio*].

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033659554&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère de l'économie et des finances (JO du 22/12/2016)

Arrêté du 9 décembre 2016 portant suspension de la mise sur le marché de jouets en mousse « tapis-puzzles » contenant du formamide

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033664906&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle (JO du 22/12/2016)

Arrêté du 24 novembre 2016 fixant la liste des territoires retenus pour mener l'expérimentation territoriale visant à résorber le chômage de longue durée

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665179&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 22/12/2016)

Arrêté du 15 décembre 2016 déterminant la liste des examens réputés urgents ainsi que les conditions de réalisation et de rendu des résultats de ces examens

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665015&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 15 décembre 2016 fixant les conditions d'indépendance des organismes d'évaluation externe de la qualité

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665024&dateTexte=&categorieLien=id>

Contrat d'engagement de service public (CESP)

Arrêté du 20 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 21 février 2003 relatif à l'indemnité d'engagement de service public exclusif pour les chefs de clinique des universités-assistants des hôpitaux, les assistants hospitaliers universitaires et les praticiens hospitaliers universitaires

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665060&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 20 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 21 décembre 2000 fixant le montant de l'indemnité spéciale d'engagement de service public exclusif pour les personnels enseignants et hospitaliers titulaires

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665082&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 20 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 14 février 2013 relatif à l'indemnité d'engagement de service public exclusif mentionnée aux articles D. 6152-612-1 et D. 6152-633-1 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665110&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 20 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 8 juin 2000 relatif à l'indemnité d'engagement de service public exclusif

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033665136&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 23/12/2016)

Rapport au Président de la République relatif à l'ordonnance n° 2016-1812 du 22 décembre 2016 relative à la lutte contre le tabagisme et à son adaptation et son extension à certaines collectivités d'outre-mer

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033670853&dateTexte=&categorieLien=id>

Ordonnance n° 2016-1812 du 22 décembre 2016 relative à la lutte contre le tabagisme et à son adaptation et son extension à certaines collectivités d'outre-mer

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033670865&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2016-1813 du 21 décembre 2016 relatif à l'obligation de signalement des structures sociales et médico-sociales

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033670880&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 19 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 24 février 2014 relatif aux modalités d'organisation de la validation des acquis de l'expérience pour l'obtention du diplôme d'État d'infirmier de bloc opératoire

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033674934&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 20 décembre 2016 modifiant l'arrêté du 14 février 2013 relatif à l'indemnité d'engagement de service public exclusif mentionnée à l'article D. 6152-220-1 du code de la santé publique

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033674983&dateTexte=&categorieLien=id>

LOIS (JO du 24/12/2016)

LOI n° 2016-1827 du 23 décembre 2016 de financement de la sécurité sociale pour 2017

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033680665&dateTexte=&categorieLien=id>

Observations du Gouvernement sur la loi de financement de la sécurité sociale pour 2017

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033680887&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 27/12/2016)

Décret n° 2016-1848 du 23 décembre 2016 relatif à la formation des professionnels qui mettent un appareil de bronzage à disposition du public ou qui participent à cette mise à disposition

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033691846&dateTexte=&categorieLien=id>

Ministère des Affaires sociales et de la Santé (JO du 28/12/2016)

Décret n° 2016-1871 du 26 décembre 2016 relatif au traitement de données à caractère personnel dénommé « système national des données de santé »

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702840&dateTexte=&categorieLien=id>

Décret n° 2016-1873 du 26 décembre 2016 fixant le cahier des charges et la procédure de labellisation des maisons départementales de l'autonomie

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702929&dateTexte=&categorieLien=id>

Arrêté du 21 décembre 2016 portant approbation des modifications apportées aux statuts de la section professionnelle des médecins (CARMF)

Texte accessible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000033702961&dateTexte=&categorieLien=id>

ÉCHOS PARLEMENTAIRES



© dubova/fotolia.com

Prise en charge en défaut des troubles autistiques

Corinne Imbert, sénatrice, attire l'attention du ministère de la Santé sur la prise en charge des troubles autistiques. Une enquête menée par le *Collectif Autisme* publiée en mars 2016 a montré des dysfonctionnements concernant notamment le diagnostic : des familles l'attendent 5 à 10 ans là où une prise en charge rapide est indispensable. De plus les moyens ne semblent pas à la hauteur de l'enjeu : le *Plan Autisme* prévoit de faire de la scolarisation des enfants autistes un objectif prioritaire, cependant il n'y a que 700 places supplémentaires prévues en Unités d'enseignement en maternelle jusqu'en 2017, alors que 8 000 enfants autistes naissent chaque année. Par ailleurs l'absence de remboursement des soins éducatifs et comportementaux est injustifiée et regrettable. Enfin se pose la question de la prise en charge médicale : la France a une approche singulière, alors que plusieurs pays déconseillent le recours à la psychanalyse. La HAS l'avait initialement classé dans les *interventions non recommandées ou non consentuelles* en 2012. Or les psychiatres ont obtenu en réaction une classification distincte. Il faut améliorer et moderniser la prise en charge de ces troubles !

La réponse du ministère interpellé porte essentiellement sur les structures d'accueil [en ignorant la question sur la psychiatrie-NDLR] : le programme 2008-2016 de création de places en établissements et services pour personnes handicapées comprend parmi ses objectifs... la réduction des listes d'attente. Les crédits ici représentent 1,45 milliard d'euros pour plus de 50 000 places nouvelles pour enfants et adultes handicapés. S'y ajoutent 10 000 places en établissements et services d'aide par le travail (ESAT) et les places créées par les conseils départementaux dans les établissements et services relevant de leur compétence (foyers, SAVS). Outre le plan pluriannuel de création de places en établissements et services médico-sociaux, le Plan Autisme 2013-2017 a prévu la création d'unités d'enseignement en écoles maternelles (UEM) pour faciliter la scolarisation des jeunes autistes en s'appuyant sur le déploiement d'interventions précoces, personnalisées et coordonnées telles que recommandées par la HAS.

Les nouvelles UEM permettront de mieux répondre aux besoins de ces très jeunes enfants. Dans les départements où les besoins sont les plus importants, il pourra y avoir deux UEM. L'évaluation confiée à l'IGAS du 3^e Plan Autisme 2013-2017

devrait être livrée en mars 2017. Un rapport de Denis Piveteau préconise une évolution majeure à la fois en matière d'orientation, d'évolution de l'offre d'accompagnement, de renforcement de la représentation des usagers et des pratiques des professionnels, quel que soit leur secteur d'intervention. La démarche vise à ce que chaque personne dispose d'une solution concrète établie avec son accord. Pour cela, une évolution des pratiques de tous les acteurs s'impose (Maisons départementales des personnes handicapées, ARS, rectorats, conseils départementaux, gestionnaires d'établissements) : 24 départements sont entrés dans la démarche *Une réponse accompagnée pour tous* et le déploiement de cette approche sera progressif jusqu'au 1^{er} janvier 2018, date à laquelle l'article 89 de la loi n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation du système de santé sera mis en œuvre sur l'ensemble du territoire. ■

J.-M. M.

Toulouse en manque de généralistes

Sénatrice de Haute-Garonne, Brigitte Micoulet a attiré l'attention du ministère des Affaires sociales et de la Santé sur un phénomène récurrent : on manque de médecins généralistes aussi dans les agglomérations urbaines, ici dans l'agglomération toulousaine. Ainsi, une étude sur la démographie médicale, réalisée en avril 2016 par le Conseil départemental de l'Ordre des médecins de Haute-Garonne en partenariat avec l'ARS, l'Union régionale des professionnels de santé (URPS) et la Faculté de médecine de Toulouse, indique que le manque de généralistes ne concerne plus uniquement les zones rurales, déjà fortement touchées, mais également, et de manière inquiétante, l'aire urbaine de Toulouse. Tandis qu'entre 2007 et 2015, le nombre de généralistes a baissé de 15 % dans l'agglomération toulousaine, cette enquête a révélé que plus de 300 généralistes installés dans cette zone sont à 10 ans, tout au plus, d'un arrêt de leur activité - pour cause de retraite.

Si rien n'est fait d'ici là, l'ARS estime qu'il manquera alors plus de 200 médecins généralistes à Toulouse et dans son agglomération. De son côté, le président du Conseil départemental de l'Ordre des médecins de Haute-Garonne témoigne du fait qu'il reçoit « *tous les jours des appels au secours de médecins ne trouvant pas de successeur et toutes les semaines des courriers de patients qui ne trouvent pas de médecin traitant* ». Tous les quartiers de l'agglomération sont concernés, aussi bien les *quartiers sensibles* souffrant d'une certaine insécurité que le



© MIPimages/fotolia.com

centre-ville où les prix de l'immobilier flambent. Les causes de cette pénurie future ne se limitent pas à des questions inhérentes aux quartiers.

Mais il semble aussi que les jeunes médecins soient de moins en moins enclins à s'installer en raison « d'une fibre libérale et entrepreneuriale insuffisamment encouragée et de réglementations trop complexes » ! La parlementaire aurait pu aussi évoquer la désaffection des jeunes pour la médecine générale (NDLR).

Face à ce constat inquiétant qui, au-delà de l'agglomération toulousaine, concerne d'autres zones urbaines en France, quelles mesures le gouvernement compte prendre pour éviter ce manque de généralistes en milieu urbain, déjà bien réel dans les zones rurales.

La réponse du secrétariat d'État, auprès du ministère des Affaires sociales et de la Santé, chargé des Personnes handicapées et de la Lutte contre l'exclusion, auquel la question a été transmise, est attendue. ■■

J.-M. M.

Prescrire le sport (adapté) aux patients en ALD

Question pertinente de Dominique Gillot, sénatrice, ancienne secrétaire d'État à la Santé, à l'actuel ministère de la Santé, à propos de « la mise en œuvre réglementaire de l'article 144 de la loi n° 2016-41 du 26/1/2016 de modernisation de notre système de santé ». Celui-ci prévoit que, en cas d'affection de longue durée (ALD), le médecin traitant puisse prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient. L'activité physique adaptée (APA) est actuellement en pleine expansion dans les diverses structures de soins sous la conduite d'enseignants en APA, formés à l'Université. L'enseignant en APA est essentiel pour permettre aux sujets ALD d'augmenter leur activité physique, vecteur avéré de *prévention tertiaire* (prévention avec la maladie-NDLR) et de réduction des coûts liés à la maladie. Avec un projet personnalisé de pratique physique l'APA rejoint l'éducation thérapeutique du patient et constitue un véritable enjeu de santé publique, et une solution *non-médicamenteuse* pour l'amélioration du quotidien de nos concitoyens, y compris les plus fragiles, en développant leur autonomie et leur insertion sociale. Conclusion, il faut s'assurer que la mise en œuvre de la *prescription du sport* prévoit bien une activité physique adaptée et que les plus fragiles sont pris en charge par des professionnels bien formés.

Réponse du ministère interpellé : la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé prévoit en effet (article 144) la *prescription* médicale d'activités physiques adaptées dans le cadre du parcours de soins des patients en ALD. Les activités physiques adaptées sont dispensées dans des conditions prévues par un décret, qui fixera un socle de conditions d'application telles le niveau de formation requis et les compétences nécessaires aux professionnels qui vont accompagner les patients ALD dans leur pratique d'une activité physique adaptée, les conditions d'intervention pour accompagner les activités physiques adaptées, ainsi que les garanties d'hygiène et de sécurité.

Un groupe de travail de la Direction générale de la santé (DGS) doit élaborer un référentiel de compétences nécessaires



© contrastwerkstatt/fotolia.com

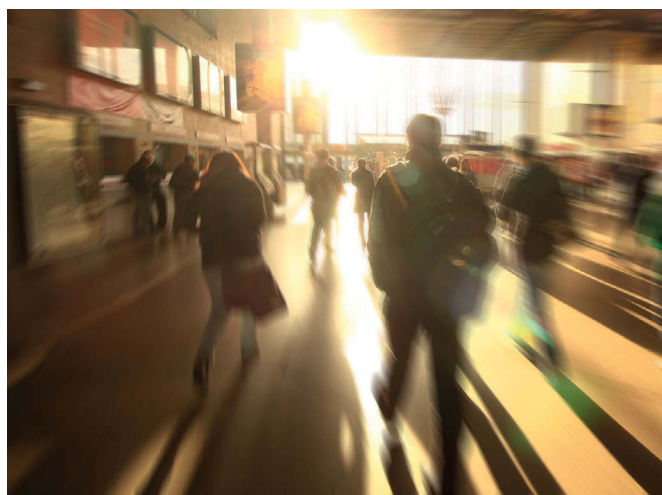
pour accompagner les patients en fonction de leur histoire personnelle, leur pathologie et leur état clinique dans l'exercice en toute sécurité d'une APA bénéfique pour la santé. Ce référentiel sera fondé sur des éléments scientifiques validés. Dans un second temps, le groupe analysera l'adéquation entre les programmes de formation initiale des professionnels de l'activité physique et sportive et les compétences requises pour prendre en charge les divers types de patients.

Ce groupe comprend des masseurs-kinésithérapeutes, des enseignants en APA dans le cadre de la formation en sciences et techniques des activités physiques et sportives (STAPS) et des éducateurs sportifs. Les conclusions et recommandations du groupe de travail seront reprises pour rédiger le décret d'application de l'article 144 de la loi de janvier 2016. ■■

J.-M. M.

Arrêt cardiaque : les gares parisiennes, facteur de risque

Les gares parisiennes s'équipent peu à peu de défibrillateurs cardiaques car il apparaît, selon la sénatrice Patricia Schillinger, que les arrêts cardiaques sont cinq fois plus nombreux dans les gares de la capitale, disait-elle au ministère de la Santé en avril 2015. Selon une étude de l'INSERM (7/4/2015), ce sont dans les 6 principales gares parisiennes (Montparnasse, Saint-Lazare, gare du Nord, gare de l'Est, gare de Lyon et gare d'Austerlitz) que les accidents sont les plus nombreux, alors que ces lieux, qui représentent moins de 1 % de la surface de Paris, concentrent



© sittman/fotolia.com

20 % du nombre total des arrêts cardiaques. Pourquoi ? L'étude de l'INSERM n'intègre pas les causes d'arrêts cardiaques, mais propose néanmoins un début d'explication : le rôle du stress physique et psychologique généré par les déplacements et les transports. L'utilisation d'un défibrillateur dans les premières minutes d'un infarctus est salutaire dans 85 % des cas. Le gouvernement entend-il renforcer le nombre de défibrillateurs automatiques externes (DAE) dans ces lieux.

La réponse du ministère interpellé vient d'arriver, rassurante : l'accès rapide à un DAE est une préoccupation constante du ministère ! À ce titre, le décret n° 2007-705 du 4 mai 2007 relatif à l'usage des DAE par des non-médecins en modifiant le Code de la santé publique a largement contribué à la diffusion de DAE grand public (sic) en permettant à toute personne d'utiliser un DAE en présence d'un arrêt cardiaque. Outre les gares, nombre de communes installent des DAE.

Afin de permettre un usage optimal de ces appareils, souligne le ministère, il est recommandé d'encourager la formation tant des personnels travaillant dans les établissements équipés de défibrillateurs que de la population générale. Pour choisir les lieux-clés d'installation des défibrillateurs il est conseillé de consulter un SAMU ou un service départemental de secours. Il est également indispensable d'informer la population de l'existence et du lieu d'implantation des défibrillateurs afin d'éviter toute perte de temps. Enfin, le gouvernement a soutenu, lors de l'examen en première lecture à l'Assemblée nationale, la proposition de loi relative aux défibrillateurs, l'obligation d'implantation et de maintenance de tels dispositifs au sein des établissements recevant du public, ainsi que la création d'une base de données nationale relative aux lieux d'implantation et à l'accessibilité des défibrillateurs. ■■

J.-M. M.

Revendications entendues des médecins généralistes

Il y a deux ans, le sénateur Daniel Laurent alertait le ministère de la Santé [et encore des Droits des femmes] sur les revendications des médecins généralistes portant sur l'égalité de traitement entre spécialités sur les plans conventionnel et tarifaire, la consultation à 25 euros pour les généralistes comme pour les autres spécialités, la visite à domicile du médecin traitant au tarif de la visite longue à 56 euros. Aussi, il lui demandait de lui faire part des réponses du gouvernement.

Le ministère vient de répondre en rappelant que l'Assurance-maladie et les représentants des médecins libéraux ont signé fin août 2016 une nouvelle convention. Au total, près de 1,3 milliard d'euros supplémentaires seront investis chaque année dans la médecine libérale par l'Assurance-maladie et les assurances complémentaires de santé. Cet effort sans précédent marque la reconnaissance de la médecine de ville, en particulier de la médecine générale, dans la prise en charge de nos concitoyens. En encourageant le développement d'une médecine de proximité, cette nouvelle convention va permettre d'amplifier le virage ambulatoire (sic). Ce texte prévoit notamment la revalorisation de la consultation de référence à 25 euros chez le généraliste dès le 1^{er} mai 2017.

Au-delà, cette convention contient de nombreuses mesures qui vont améliorer l'accès à des soins de qualité dans le prolongement des mesures de la loi de modernisation du système de santé : différents niveaux de consultations (25, 30, 46 et 60 euros) ont ainsi été définis pour permettre aux médecins d'adapter la durée de leur consultation aux besoins des patients en fonction de la complexité de leur situation médicale (enfants, malades chroniques, personnes âgées) ; un nouveau forfait prendra en compte les caractéristiques des patients (âge, pathologie...) pour renforcer le suivi au long cours par leur médecin traitant ; pour renforcer l'accès à des soins rapides, la convention incite financièrement les praticiens à prendre en charge sous 48 h un patient adressé par un de leur confrère ; en complément des mesures portées par le Pacte territoire santé, la nouvelle convention permettra de renforcer la lutte contre les déserts médicaux (sic), en instaurant une aide pouvant aller jusqu'à 50 000 euros pour les professionnels décidant de s'installer dans ces zones ; grâce au renforcement de la rémunération sur les Objectifs de santé publique (ROSP) les médecins pourront davantage se consacrer à la prévention (risques liés à la consommation de tabac et d'alcool par exemple).

Enfin des aides permettront enfin aux cabinets médicaux de poursuivre leur informatisation et d'alléger leurs tâches administratives. Les praticiens seront ainsi accompagnés financièrement dans la mise à jour des logiciels compatibles avec l'automatisation du tiers-payant généralisé, ce qui facilitera la mise en place de la mesure prévue par la loi de modernisation du système de santé. ■■

Jean-Marie Manus

